

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 1 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma ampola com 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iasibon é indicado em adultos

- Na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, complicações ósseas que necessitem de radioterapia ou cirurgia) em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.
- No tratamento da hipercalemia induzida por tumor, com ou sem metástases.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Iasibon só deverá ser instituído por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg por via intravenosa, administrada com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Um tempo de perfusão mais curto (ou seja 15 min) deve ser apenas utilizado em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro. Não existem dados disponíveis que caracterizem a utilização de um tempo de perfusão mais curto em doentes com depuração da creatinina abaixo de 50 ml/min. Os médicos devem consultar a secção *Doentes com Compromisso Renal* (ver secção 4.2) para recomendações sobre a posologia e a administração neste grupo de doentes.

Tratamento da hipercalemia induzida por tumor

Antes do tratamento com Iasibon, o doente deve ser rehidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalemia bem como o tipo de tumor. De um modo geral, os doentes com metástases ósseas osteolíticas necessitam de doses menores do que os doentes com hipercalemia do tipo humoral. Na maior parte dos doentes com hipercalemia grave (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalemia moderada (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg é uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em

termos de eficácia.

* Nota: A concentração sérica do cálcio, corrigida para a albumina calcula-se do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{cálcio sérico (mmol/l)} - [0.02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0.8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{cálcio sérico (mg/dl)} + 0.8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter o valor sérico do cálcio corrigido para a albumina de mmol/l em mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue-se reduzir um nível sérico de cálcio elevado para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico de cálcio corrigido para a albumina acima de 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalcemia. Em caso de hipercalcemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa durante 2 horas.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário efectuar ajuste posológico (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas (ver secção 5.2):

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Idosos (> 65 anos)

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados (ver secção 5.1 e secção 5.2)..

Modo de administração

Para administração intravenosa.

O conteúdo do frasco para injetáveis é para ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas – adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante pelo menos 15 minutos. Consulte também a secção da posologia acima para os doentes com compromisso renal.
- Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante duas horas.

Para administração única. Apenas a solução límpida, sem partículas, deve ser utilizada. Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa.

Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução não é administrado pelas vias intra-arterial ou paravenosa, pois podem causar lesões tecidulares.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..
- Hipocalcemia

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com distúrbios do metabolismo ósseo e mineral

A hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral devem ser corrigidos eficazmente antes do início do tratamento das metástases ósseas com Iasibon.

A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em todos os doentes. Os doentes devem tomar suplementos de cálcio e/ou vitamina D em caso de ingestão insuficiente na dieta.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso IV.

Quando Iasibon injeção intravenosa é administrado, devem estar prontamente disponível suporte médico adequado e medidas de monitorização. Caso ocorram reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade/alérgicas, interrompa imediatamente a injeção e inicie o tratamento adequado.

Osteonecrose da mandíbula

Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com ácido ibandronico para as indicações em oncologia (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

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

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo

- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações de dentes

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com lasibon. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com lasibon.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescriptor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com lasibon até à resolução da situação e dos fatores de risco reduzidos quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

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

Fracturas atípicas do fémur

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

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

Doentes com compromisso renal

Os ensaios clínicos não mostraram qualquer indício de deterioração da função renal com a terapêutica prolongada com lasibon. De qualquer forma, e de acordo com a avaliação clínica individual do doente, recomenda-se a monitorização da função renal e dos níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, nos doentes em tratamento com lasibon (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático

Não podem ser dadas recomendações posológicas aos doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que não existem dados clínicos disponíveis.(ver secção 4.2).

Doentes com compromisso cardíaco

Em doentes em risco de insuficiência cardíaca deve ser evitada a hiperhidratação.

Doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos

Deve ter-se precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos.

Excipientes com efeito conhecido

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se considera provável a ocorrência de interações metabólicas uma vez que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e mostrou não induzir o sistema do citocromo P450 hepático no rato (ver secção 5.2). O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal, não sofrendo qualquer processo de biotransformação.

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosídeos uma vez que ambas as substâncias podem diminuir os níveis séricos de cálcio durante períodos prolongados. Dever-se-á também ter atenção à possível existência de hipomagnesemia simultânea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados relativos à utilização do ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, o Iasibon não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efectuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa. Iasibon não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacocinético e farmacodinâmico e nas reações adversas notificadas, estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves notificadas são reações anafiláticas/choque, fraturas atípicas do fêmur, osteonecrose da mandíbula, e inflamação ocular (ver o parágrafo “descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).

O tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, é muito frequentemente associado a um aumento da temperatura corporal. Menos frequentemente, é notificada a diminuição do cálcio sérico abaixo do limite normal (hipocalcemia). Na maioria dos casos, não é necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Na prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, o tratamento é muito frequentemente associado a astenia seguido do aumento da temperatura corporal e cefaleias.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas medicamentosas dos ensaios principais de fase III (Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor: 311 doentes tratados com ácido ibandronico 2 ou 4 mg; Prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 152 doentes tratados com ácido ibandronico 6 mg) e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistema de órgão e categorias de frequência segundo a MedDRA. As categorias de frequência definem-se usando a convenção seguinte: muito frequentes ($>1/10$), frequentes ($>1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raros ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($<1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações Adversas notificadas com ácido ibandronico administrado por via intravenosa

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeção	Cistite, vaginite, candidíase oral			
Neoplasias benignas malignas e não especificadas		Neoplasia benigna da pele			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade †, broncospasmo†, angioedema†, reação anafilática/choque anafilático†**	Exacerbação da asma
Doenças endócrinas	Anomalia da paratireóide				
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia**	Hipofosfatemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbação do sono, ansiedade, labilidade emotiva			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, tonturas, disgeusia (perversão do paladar)	Perturbação cerebrovascular, lesão da raiz do nervo, amnésia, enxaqueca, neuralgia, hipertonia, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Afeções oculares	Cataratas		Inflamação ocular †**		
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez			
Cardiopatias	Bloqueio de ramo bilateral	Isquemia miocárdica, perturbação cardiovascular, palpitações			

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite	Edema pulmonar, estridor			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, dispepsia, dor gastrointestinal, afeções dentárias	Gastroenterite, gastrite, ulceração da boca, disfagia, queilite			
Afeções hepatobiliares		Litíase biliar			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Perturbação da pele, equimoses	Erupção cutânea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Osteoartrite, mialgia, artralgia, afeção articular, dor óssea		Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula†**, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)†	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, quisto renal			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dor pélvica			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, síndrome gripal**, edema periférico, astenia, sede	Hipotermia			
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da gamma-GT, aumento da creatinina	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, diminuição do peso			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Lesão, dor no local da injeção			

**Ver informação adicional abaixo

†Identificada na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Frequentemente, a excreção renal diminuída de cálcio é acompanhada por uma diminuição do nível sérico de fosfato não requerendo medidas terapêuticas. O nível sérico de cálcio pode diminuir até valores de hipocalcemia.

Síndrome do tipo gripal

Ocorreu síndrome do tipo gripal, consistindo em febre, calafrios e dor muscular e/ou óssea. Na maioria dos casos, não foi necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM na fase pós-comercialização para o ácido ibandrónico.

Inflamação ocular

Com o ácido ibandrónico foram notificados acontecimentos com inflamação ocular, tais como uveíte, episclerite e esclerite. Em alguns casos, estes acontecimentos não desapareceram até à descontinuação do ácido ibandrónico.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico intravenoso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Até ao momento, não existe experiência de intoxicação aguda com Iasibon concentrado para solução para perfusão. Uma vez que nos estudos pré-clínicos com doses elevadas se verificou que o rim e o fígado são órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas. A hipocalcemia clinicamente relevante deve ser corrigida pela administração intravenosa de gluconato de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que actuam no osso, bbifosfonato, Código ATC: M05BA06

O ácido ibandrónico pertence ao grupo de compostos bifosfonatos que actuam especificamente no osso. A sua acção selectiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para com os minerais ósseos. Os bifosfonatos actuam pela inibição da actividade osteoclástica, embora o mecanismo exacto ainda não esteja claro.

In vivo, o ácido ibandrónico previne a destruição do osso, experimentalmente induzida, causada pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extractos de tumores. A inibição da reabsorção óssea endógena também foi documentada em estudos cinéticos com ⁴⁵Ca e através da libertação de tetraciclina radioactiva previamente incorporada no esqueleto.

Com doses consideravelmente superiores às doses farmacologicamente eficazes, o ácido ibandrónico não mostrou nenhum efeito sobre a mineralização óssea.

A reabsorção óssea associada ao cancro caracteriza-se por uma reabsorção óssea excessiva, que não é compensada por uma adequada formação de osso. O ácido ibandrónico inibe selectivamente a actividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e, portanto, reduzindo as complicações

ósseas resultantes do cancro.

Ensaio clínico no tratamento da hipercalcemia induzida por tumor

Os ensaios clínicos realizados no âmbito da hipercalcemia de origem neoplásica demonstraram que o efeito inibitório do ácido ibandrónico na osteólise induzida por tumores, e especificamente na hipercalcemia induzida por tumores, é caracterizado por um decréscimo do nível sérico do cálcio e da excreção urinária de cálcio.

Nos ensaios clínicos realizados em doentes com valores basais séricos de cálcio corrigidos para a albumina $\geq 3,0$ mmol/l após rehidratação adequada, demonstraram-se as seguintes taxas de resposta, com os respectivos intervalos de confiança, no intervalo de doses recomendadas para o tratamento.

Dose de Ácido Ibandrónico	% dos Doentes com Resposta	Intervalo de Confiança 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Para estes doentes e estas dosagens, o tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 a 7 dias. O tempo médio até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina superior a 3,0 mmol/l) foi de 18 a 26 dias.

Ensaio clínico na prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

Ensaio clínico realizado em doentes com cancro da mama e metástases ósseas mostrou que existe um efeito inibidor, dependente da dose, na osteólise óssea, que se exprime pelos marcadores da reabsorção óssea e um efeito, dependente da dose, nas complicações ósseas.

A prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, com 6 mg de ácido ibandrónico administrados por via intravenosa, foi avaliado num ensaio de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, com duração de 96 semanas. As doentes com cancro da mama e metástases ósseas confirmadas por exame radiológico foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo (158 doentes) ou 6 mg de ácido ibandrónico (154 doentes). Os resultados deste ensaio estão resumidos a seguir.

Critérios principais de eficácia

O principal critério de eficácia do ensaio foi a incidência de morbilidade óssea no período considerado (SMPR = *skeletal morbidity period rate*). Trata-se de um critério composto que tem as seguintes complicações ósseas (SREs = *skeletal related events*) como sub-componentes:

- radioterapia óssea para tratamento de fracturas/fracturas iminentes
- cirurgia óssea para tratamento de fracturas
- fracturas vertebrais
- fracturas não-vertebrais.

A análise da SMPR foi ajustada ao tempo e teve em consideração o facto de uma ou mais complicações ocorridas no espaço de 12 semanas puderem estar relacionadas. Assim, e para efeitos da análise dos resultados, as complicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez. Os dados obtidos nestes estudos demonstraram a existência de uma vantagem significativa para o tratamento com 6 mg de ácido ibandrónico por via intravenosa, relativamente ao placebo, na diminuição dos SREs medidos pela SMPR ($p=0,004$), ajustada ao tempo. O número de SREs também foi reduzido significativamente com 6 mg de ácido ibandrónico tendo-se verificado uma diminuição de 40% no risco de desenvolvimento de um SRE, comparativamente com o placebo (risco relativo 0,6, $p=0,003$). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia (Doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Todas as complicações ósseas (SREs)		
	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
SMPR (por doente ano)	1,48	1,19	p=0,004
Número de complicações (por doente)	3,64	2,65	p=0,025
Risco relativo de SRE	-	0,60	p=0,003

Critérios secundários de eficácia

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação da dor óssea com 6 mg de ácido ibandronico por via intravenosa, comparativamente com a observada com o placebo. A diminuição da dor manteve-se consistentemente abaixo do valor basal, ao longo de todo o estudo, e foi acompanhada de uma diminuição significativa na utilização de analgésicos. A deterioração da Qualidade de Vida foi significativamente menor nos doentes tratados com ácido ibandronico do que a verificada com o placebo. Na Tabela 3 apresenta-se um resumo dos resultados dos parâmetros secundários de eficácia.

Tabela 3 Resultados dos critérios secundários de eficácia (doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
Dor óssea *	0,21	-0,28	p<0,001
Uso de analgésico *	0,90	0,51	p=0,083
Qualidade de vida *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Alteração média entre o valor basal e o da última avaliação.

Verificou-se uma depressão marcada dos marcadores urinários da reabsorção óssea (piridinolina e desoxipiridinolina) em doentes tratados com ácido ibandronico, que foi estatisticamente significativa, comparativamente com o placebo.

A segurança de ácido ibandronico administrado por perfusão durante 1 hora ou 15 minutos foi comparada num estudo com 130 doentes com cancro da mama metastático. Não foi observada diferença nos indicadores da função renal. O perfil total de reações adversas do ácido ibandronico administrado por perfusão de 15 minutos foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tempos de perfusão superiores, não tendo sido identificada nova informação de segurança relativa à utilização dum tempo de perfusão de 15 minutos.

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com depuração de creatinina <50ml/min.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma perfusão durante 2 horas de 2, 4 e 6 mg de ácido ibandróico, os parâmetros farmacocinéticos demonstraram ser proporcionais à dose.

Distribuição

Após exposição sistêmica inicial, o ácido ibandróico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50% da dose circulante. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, pelo que é improvável a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação.

Biotransformação

Não há indícios de que o ácido ibandróico seja metabolizado, quer nos animais quer no ser humano.

Eliminação

O intervalo de valores observados para a semi-vida aparente é amplo e dependente da dose e da sensibilidade do método, embora a semi-vida final aparente seja geralmente da ordem das 10-60 horas. No entanto, os primeiros níveis plasmáticos diminuem rapidamente, alcançando 10% dos valores máximos em 3 e 8 horas após a administração intravenosa ou oral, respectivamente. Não se observou acumulação sistêmica quando se administrou ácido ibandróico por via intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas, durante 48 semanas, a doentes com metástases ósseas.

A depuração total do ácido ibandróico é reduzida e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min nas mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60% da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e a depuração renal reflecte a absorção por parte do osso.

A via de excreção da eliminação renal parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandróico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e não induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo

A biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandróico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

Não há indícios da existência de qualquer diferença inter-étnica, clinicamente relevante, entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandróico. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

Doentes com compromisso renal

A exposição ao ácido ibandróico em doentes com vários graus de compromisso renal está relacionada com a depuração da creatinina (CLcr). Nos sujeitos com compromisso renal grave (média estimada de CLcr = 21,2 ml/min), a AUC_{0-24h} dose-ajustada média foi aumentada em 110%, em comparação com os voluntários saudáveis. No ensaio clínico farmacológico WP18551, após a administração intravenosa de uma dose única de 6 mg (perfusão de 15 minutos), a AUC₀₋₂₄ média aumentou 14% e 86%, respectivamente em indivíduos com compromisso renal ligeiro (média estimada de CLcr=68,1 ml/min) e moderado (média estimada de CLcr=41,2 ml/min), quando comparada com a de indivíduos saudáveis (média estimada de CLcr=120 ml/min). A C_{max} média não aumentou em doentes com compromisso renal ligeiro e aumentou 12% em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr ≥50 e <80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr ≥30 e <50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, é recomendado um ajuste da dose (ver secção 4.2).

Doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2)

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, uma vez que este não é metabolizado, mas sim eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática. Além disso, uma vez que a ligação do ácido ibandrónico às proteínas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia na doença hepática grave conduza a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

Idosos (ver secção 4.2)

Numa análise multivariada, a idade não se comportou como um factor independente de qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único factor a ter em consideração (ver a secção relativa ao compromisso renal).

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de Iasibon em doentes com idade inferior a 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos em estudos não clínicos apenas para níveis de exposição suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, o que indica pouca relevância para a utilização clínica. Tal como acontece com outros bifosfonatos, o rim foi identificado como o principal órgão alvo da toxicidade sistémica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade:

Não se observaram indícios de potencial cancerinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram indícios da existência de actividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade a nível da reprodução:

Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, directos, para o ácido ibandrónico em ratos e em coelhos tratados por via intravenosa. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozóides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose de 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose de 1,2 mg/kg/dia. Os efeitos adversos do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados no rato foram os esperados para esta classe de medicamentos (bifosfonatos). Estes efeitos incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia), um aumento de alterações viscerais (síndrome ureter renal pélvico) e anomalias na dentição nas crias da geração F1, no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido acético glacial

Sódio, acetato tri-hidratado

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

A fim de evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deverá ser diluído com solução de cloreto de sódio isotónica ou com solução de glucose a 5%.

Iasibon não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Após reconstituição: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição.

Após reconstituição: Conservar a 2°C – 8°C (no frigorífico).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser, habitualmente, superiores a 24 horas entre 2 a 8°C, excepto se a reconstituição tiver ocorrido em condições de assépsia controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Iasibon 1 mg é fornecido em embalagens contendo 1 ampola (ampola de vidro de tipo I, de 2 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Grécia

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

EU/1/10/659/003

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

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2011

Data da última renovação: 30 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 2 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma ampola com 2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iasibon é indicado em adultos

- Na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, complicações ósseas que necessitem de radioterapia ou cirurgia) em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.
- No tratamento da hipercalemia induzida por tumor, com ou sem metástases.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Iasibon só deverá ser instituído por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg por via intravenosa, administrada com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Um tempo de perfusão mais curto (ou seja 15 min) deve ser apenas utilizado em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro. Não existem dados disponíveis que caracterizem a utilização de um tempo de perfusão mais curto em doentes com depuração da creatinina abaixo de 50 ml/min. Os médicos devem consultar a secção *Doentes com Compromisso Renal* (ver secção 4.2) para recomendações sobre a posologia e a administração neste grupo de doentes.

Tratamento da hipercalemia induzida por tumor

Antes do tratamento com Iasibon, o doente deve ser rehidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalemia bem como o tipo de tumor. De um modo geral, os doentes com metástases ósseas osteolíticas necessitam de doses menores do que os doentes com hipercalemia do tipo humoral. Na maior parte dos doentes com hipercalemia grave (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalemia moderada (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg é uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em

termos de eficácia.

* Nota: A concentração sérica do cálcio, corrigida para a albumina calcula-se do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{cálcio sérico (mmol/l)} - [0.02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0.8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{cálcio sérico (mg/dl)} + 0.8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter o valor sérico do cálcio corrigido para a albumina de mmol/l em mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue-se reduzir um nível sérico de cálcio elevado para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico de cálcio corrigido para a albumina acima de 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalcemia. Em caso de hipercalcemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa durante 2 horas.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário efectuar ajuste posológico (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas (ver secção 5.2):

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Idosos (> 65 anos)

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados (ver secção 5.1 e secção 5.2)..

Modo de administração

Para administração intravenosa.

O conteúdo do frasco para injetáveis é para ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas – adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante pelo menos 15 minutos. Consulte também a secção da posologia acima para os doentes com compromisso renal.
- Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante duas horas.

Para administração única. Apenas a solução límpida, sem partículas, deve ser utilizada. Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa.

Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução não é administrado pelas vias intra-arterial ou paravenosa, pois podem causar lesões tecidulares.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..
- Hipocalcemia

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com distúrbios do metabolismo ósseo e mineral

A hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral devem ser corrigidos eficazmente antes do início do tratamento das metástases ósseas com Iasibon.

A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em todos os doentes. Os doentes devem tomar suplementos de cálcio e/ou vitamina D em caso de ingestão insuficiente na dieta.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso IV.

Quando Iasibon injeção intravenosa é administrado, devem estar prontamente disponível suporte médico adequado e medidas de monitorização. Caso ocorram reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade/alérgicas, interrompa imediatamente a injeção e inicie o tratamento adequado.

Osteonecrose da mandíbula

Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com ácido ibandronico para as indicações em oncologia (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

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

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo

- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogênese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações de dentes

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com lasibon. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com lasibon.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido 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 lasibon até à resolução da situação e dos fatores de risco reduzidos quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

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

Fracturas atípicas do fémur

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

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

Doentes com compromisso renal

Os ensaios clínicos não mostraram qualquer indício de deterioração da função renal com a terapêutica prolongada com lasibon. De qualquer forma, e de acordo com a avaliação clínica individual do doente, recomenda-se a monitorização da função renal e dos níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, nos doentes em tratamento com lasibon (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático

Não podem ser dadas recomendações posológicas aos doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que não existem dados clínicos disponíveis.(ver secção 4.2).

Doentes com compromisso cardíaco

Em doentes em risco de insuficiência cardíaca deve ser evitada a hiperhidratação.

Doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos

Deve ter-se precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos.

Excipientes com efeito conhecido

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se considera provável a ocorrência de interações metabólicas uma vez que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e mostrou não induzir o sistema do citocromo P450 hepático no rato (ver secção 5.2). O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal, não sofrendo qualquer processo de biotransformação.

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosídeos uma vez que ambas as substâncias podem diminuir os níveis séricos de cálcio durante períodos prolongados. Dever-se-á também ter atenção à possível existência de hipomagnesemia simultânea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados relativos à utilização do ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, o Iasibon não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efectuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa. Iasibon não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacocinético e farmacodinâmico e nas reações adversas notificadas, estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves notificadas são reações anafiláticas/choque, fraturas atípicas do fêmur, osteonecrose da mandíbula, e inflamação ocular (ver o parágrafo “descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).

O tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, é muito frequentemente associado a um aumento da temperatura corporal. Menos frequentemente, é notificada a diminuição do cálcio sérico abaixo do limite normal (hipocalcemia). Na maioria dos casos, não é necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Na prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, o tratamento é muito frequentemente associado a astenia seguido do aumento da temperatura corporal e cefaleias.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas medicamentosas dos ensaios principais de fase III (Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor: 311 doentes tratados com ácido ibandronico 2 ou 4 mg; Prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 152 doentes tratados com ácido ibandronico 6 mg) e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistema de órgão e categorias de frequência segundo a MedDRA. As categorias de frequência definem-se usando a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações Adversas notificadas com ácido ibandrónico administrado por via intravenosa

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeção	Cistite, vaginite, candidíase oral			
Neoplasias benignas malignas e não especificadas		Neoplasia benigna da pele			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade †, broncospasmo†, angioedema†, reação anafilática/choque anafilático†**	Exacerbação da asma
Doenças endócrinas	Anomalia da paratireóide				
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia**	Hipofosfatemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbação do sono, ansiedade, labilidade emotiva			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, tonturas, disgeusia (perversão do paladar)	Perturbação cerebrovascular, lesão da raiz do nervo, amnésia, enxaqueca, neuralgia, hipertonia, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Afeções oculares	Cataratas		Inflamação ocular †**		
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez			
Cardiopatias	Bloqueio de ramo bilateral	Isquemia miocárdica, perturbação cardiovascular, palpitações			

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite	Edema pulmonar, estridor			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, dispepsia, dor gastrointestinal, afeções dentárias	Gastroenterite, gastrite, ulceração da boca, disfagia, queilite			
Afeções hepatobiliares		Litíase biliar			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Perturbação da pele, equimoses	Erupção cutânea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Osteoartrite, mialgia, artralgia, afeção articular, dor óssea		Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula†**, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)†	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, quisto renal			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dor pélvica			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, síndrome gripal**, edema periférico, astenia, sede	Hipotermia			
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da gamma-GT, aumento da creatinina	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, diminuição do peso			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Lesão, dor no local da injeção			

**Ver informação adicional abaixo

†Identificada na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Frequentemente, a excreção renal diminuída de cálcio é acompanhada por uma diminuição do nível sérico de fosfato não requerendo medidas terapêuticas. O nível sérico de cálcio pode diminuir até valores de hipocalcemia.

Síndrome do tipo gripal

Ocorreu síndrome do tipo gripal, consistindo em febre, calafrios e dor muscular e/ou óssea. Na maioria dos casos, não foi necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM na fase pós-comercialização para o ácido ibandrónico.

Inflamação ocular

Com o ácido ibandrónico foram notificados acontecimentos com inflamação ocular, tais como uveíte, episclerite e esclerite. Em alguns casos, estes acontecimentos não desapareceram até à descontinuação do ácido ibandrónico.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico intravenoso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Até ao momento, não existe experiência de intoxicação aguda com Iasibon concentrado para solução para perfusão. Uma vez que nos estudos pré-clínicos com doses elevadas se verificou que o rim e o fígado são órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas. A hipocalcemia clinicamente relevante deve ser corrigida pela administração intravenosa de gluconato de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que actuam no osso, bbifosfonato, Código ATC: M05BA06

O ácido ibandrónico pertence ao grupo de compostos bifosfonatos que actuam especificamente no osso. A sua acção selectiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para com os minerais ósseos. Os bifosfonatos actuam pela inibição da actividade osteoclástica, embora o mecanismo exacto ainda não esteja claro.

In vivo, o ácido ibandrónico previne a destruição do osso, experimentalmente induzida, causada pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extractos de tumores. A inibição da reabsorção óssea endógena também foi documentada em estudos cinéticos com ⁴⁵Ca e através da libertação de tetraciclina radioactiva previamente incorporada no esqueleto.

Com doses consideravelmente superiores às doses farmacologicamente eficazes, o ácido ibandrónico não mostrou nenhum efeito sobre a mineralização óssea.

A reabsorção óssea associada ao cancro caracteriza-se por uma reabsorção óssea excessiva, que não é compensada por uma adequada formação de osso. O ácido ibandrónico inibe selectivamente a actividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e, portanto, reduzindo as complicações

ósseas resultantes do cancro.

Ensaio clínico no tratamento da hipercalcemia induzida por tumor

Os ensaios clínicos realizados no âmbito da hipercalcemia de origem neoplásica demonstraram que o efeito inibitório do ácido ibandrónico na osteólise induzida por tumores, e especificamente na hipercalcemia induzida por tumores, é caracterizado por um decréscimo do nível sérico do cálcio e da excreção urinária de cálcio.

Nos ensaios clínicos realizados em doentes com valores basais séricos de cálcio corrigidos para a albumina $\geq 3,0$ mmol/l após rehidratação adequada, demonstraram-se as seguintes taxas de resposta, com os respectivos intervalos de confiança, no intervalo de doses recomendadas para o tratamento.

Dose de Ácido Ibandrónico	% dos Doentes com Resposta	Intervalo de Confiança 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Para estes doentes e estas dosagens, o tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 a 7 dias. O tempo médio até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina superior a 3,0 mmol/l) foi de 18 a 26 dias.

Ensaio clínico na prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

Ensaio clínico realizado em doentes com cancro da mama e metástases ósseas mostrou que existe um efeito inibidor, dependente da dose, na osteólise óssea, que se exprime pelos marcadores da reabsorção óssea e um efeito, dependente da dose, nas complicações ósseas.

A prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, com 6 mg de ácido ibandrónico administrados por via intravenosa, foi avaliado num ensaio de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, com duração de 96 semanas. As doentes com cancro da mama e metástases ósseas confirmadas por exame radiológico foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo (158 doentes) ou 6 mg de ácido ibandrónico (154 doentes). Os resultados deste ensaio estão resumidos a seguir.

Critérios principais de eficácia

O principal critério de eficácia do ensaio foi a incidência de morbilidade óssea no período considerado (SMPR = *skeletal morbidity period rate*). Trata-se de um critério composto que tem as seguintes complicações ósseas (SREs = *skeletal related events*) como sub-componentes:

- radioterapia óssea para tratamento de fracturas/fracturas iminentes
- cirurgia óssea para tratamento de fracturas
- fracturas vertebrais
- fracturas não-vertebrais.

A análise da SMPR foi ajustada ao tempo e teve em consideração o facto de uma ou mais complicações ocorridas no espaço de 12 semanas puderem estar relacionadas. Assim, e para efeitos da análise dos resultados, as complicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez. Os dados obtidos nestes estudos demonstraram a existência de uma vantagem significativa para o tratamento com 6 mg de ácido ibandrónico por via intravenosa, relativamente ao placebo, na diminuição dos SREs medidos pela SMPR ($p=0,004$), ajustada ao tempo. O número de SREs também foi reduzido significativamente com 6 mg de ácido ibandrónico tendo-se verificado uma diminuição de 40% no risco de desenvolvimento de um SRE, comparativamente com o placebo (risco relativo 0,6, $p=0,003$). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia (Doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Todas as complicações ósseas (SREs)		
	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
SMPR (por doente ano)	1,48	1,19	p=0,004
Número de complicações (por doente)	3,64	2,65	p=0,025
Risco relativo de SRE	-	0,60	p=0,003

Critérios secundários de eficácia

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação da dor óssea com 6 mg de ácido ibandronico por via intravenosa, comparativamente com a observada com o placebo. A diminuição da dor manteve-se consistentemente abaixo do valor basal, ao longo de todo o estudo, e foi acompanhada de uma diminuição significativa na utilização de analgésicos. A deterioração da Qualidade de Vida foi significativamente menor nos doentes tratados com ácido ibandronico do que a verificada com o placebo. Na Tabela 3 apresenta-se um resumo dos resultados dos parâmetros secundários de eficácia.

Tabela 3 Resultados dos critérios secundários de eficácia (doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
Dor óssea *	0,21	-0,28	p<0,001
Uso de analgésico *	0,90	0,51	p=0,083
Qualidade de vida *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Alteração média entre o valor basal e o da última avaliação.

Verificou-se uma depressão marcada dos marcadores urinários da reabsorção óssea (piridinolina e desoxipiridinolina) em doentes tratados com ácido ibandronico, que foi estatisticamente significativa, comparativamente com o placebo.

A segurança de ácido ibandronico administrado por perfusão durante 1 hora ou 15 minutos foi comparada num estudo com 130 doentes com cancro da mama metastático. Não foi observada diferença nos indicadores da função renal. O perfil total de reações adversas do ácido ibandronico administrado por perfusão de 15 minutos foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tempos de perfusão superiores, não tendo sido identificada nova informação de segurança relativa à utilização dum tempo de perfusão de 15 minutos.

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com depuração de creatinina <50ml/min.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma perfusão durante 2 horas de 2, 4 e 6 mg de ácido ibandrónico, os parâmetros farmacocinéticos demonstraram ser proporcionais à dose.

Distribuição

Após exposição sistémica inicial, o ácido ibandrónico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50% da dose circulante. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, pelo que é improvável a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação.

Biotransformação

Não há indícios de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer nos animais quer no ser humano.

Eliminação

O intervalo de valores observados para a semi-vida aparente é amplo e dependente da dose e da sensibilidade do método, embora a semi-vida final aparente seja geralmente da ordem das 10-60 horas. No entanto, os primeiros níveis plasmáticos diminuem rapidamente, alcançando 10% dos valores máximos em 3 e 8 horas após a administração intravenosa ou oral, respectivamente. Não se observou acumulação sistémica quando se administrou ácido ibandrónico por via intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas, durante 48 semanas, a doentes com metástases ósseas.

A depuração total do ácido ibandrónico é reduzida e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min nas mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60% da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e a depuração renal reflecte a absorção por parte do osso.

A via de excreção da eliminação renal parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e não induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo

A biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

Não há indícios da existência de qualquer diferença inter-étnica, clinicamente relevante, entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

Doentes com compromisso renal

A exposição ao ácido ibandrónico em doentes com vários graus de compromisso renal está relacionada com a depuração da creatinina (CLcr). Nos sujeitos com compromisso renal grave (média estimada de CLcr = 21,2 ml/min), a AUC_{0-24h} dose-ajustada média foi aumentada em 110%, em comparação com os voluntários saudáveis. No ensaio clínico farmacológico WP18551, após a administração intravenosa de uma dose única de 6 mg (perfusão de 15 minutos), a AUC₀₋₂₄ média aumentou 14% e 86%, respectivamente em indivíduos com compromisso renal ligeiro (média estimada de CLcr=68,1 ml/min) e moderado (média estimada de CLcr=41,2 ml/min), quando comparada com a de indivíduos saudáveis (média estimada de CLcr=120 ml/min). A C_{max} média não aumentou em doentes com compromisso renal ligeiro e aumentou 12% em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr ≥50 e <80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr ≥30 e <50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, é recomendado um ajuste da dose (ver secção 4.2).

Doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2)

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, uma vez que este não é metabolizado, mas sim eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática. Além disso, uma vez que a ligação do ácido ibandrónico às proteínas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia na doença hepática grave conduza a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

Idosos (ver secção 4.2)

Numa análise multivariada, a idade não se comportou como um factor independente de qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único factor a ter em consideração (ver a secção relativa ao compromisso renal).

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de Iasibon em doentes com idade inferior a 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos em estudos não clínicos apenas para níveis de exposição suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, o que indica pouca relevância para a utilização clínica. Tal como acontece com outros bifosfonatos, o rim foi identificado como o principal órgão alvo da toxicidade sistémica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade:

Não se observaram indícios de potencial cancerinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram indícios da existência de actividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade a nível da reprodução:

Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, directos, para o ácido ibandrónico em ratos e em coelhos tratados por via intravenosa. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozóides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose de 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose de 1,2 mg/kg/dia. Os efeitos adversos do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados no rato foram os esperados para esta classe de medicamentos (bifosfonatos). Estes efeitos incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia), um aumento de alterações viscerais (síndrome ureter renal pélvico) e anomalias na dentição nas crias da geração F1, no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido acético glacial

Sódio, acetato tri-hidratado

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

A fim de evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deverá ser diluído com solução de cloreto de sódio isotónica ou com solução de glucose a 5%.

Iasibon não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Após reconstituição: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição.

Após reconstituição: Conservar a 2°C – 8°C (no frigorífico).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser, habitualmente, superiores a 24 horas entre 2 a 8°C, excepto se a reconstituição tiver ocorrido em condições de assépsia controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Iasibon 2 mg é fornecido em embalagens contendo 1 ampola (ampola de vidro de tipo I, de 4 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Grécia

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

EU/1/10/659/004

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

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2011
Data da última renovação: 30 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 6 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injectáveis com 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 6 mg de ácido ibandronico ().

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iasibon é indicado em adultos

- Na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, complicações ósseas que necessitem de radioterapia ou cirurgia) em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.
- No tratamento da hipercalemia induzida por tumor, com ou sem metástases.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Iasibon só deverá ser instituído por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg por via intravenosa, administrada com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Um tempo de perfusão mais curto (ou seja 15 min) deve ser apenas utilizado em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro. Não existem dados disponíveis que caracterizem a utilização de um tempo de perfusão mais curto em doentes com depuração da creatinina abaixo de 50 ml/min. Os médicos devem consultar a secção *Doentes com Compromisso Renal* (ver secção 4.2) para recomendações sobre a posologia e a administração neste grupo de doentes.

Tratamento da hipercalemia induzida por tumor

Antes do tratamento com Iasibon, o doente deve ser reidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalemia bem como o tipo de tumor. De um modo geral, os doentes com metástases ósseas osteolíticas necessitam de doses menores do que os doentes com hipercalemia do tipo humoral. Na maior parte dos doentes com hipercalemia grave (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalemia moderada (valor sérico de cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg é uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em

termos de eficácia.

* Nota: A concentração sérica do cálcio, corrigida para a albumina calcula-se do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{cálcio sérico (mmol/l)} - [0.02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0.8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{cálcio sérico (mg/dl)} + 0.8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter o valor sérico do cálcio corrigido para a albumina de mmol/l em mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue-se reduzir um nível sérico de cálcio elevado para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico de cálcio corrigido para a albumina acima de 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalcemia. Em caso de hipercalcemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa durante 2 horas.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário efectuar ajuste posológico (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas (ver secção 5.2):

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Idosos (> 65 anos)

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados (ver secção 5.1 e secção 5.2)..

Modo de administração

Para administração intravenosa.

O conteúdo do frasco para injetáveis é para ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas – adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante pelo menos 15 minutos. Consulte também a secção da posologia acima para os doentes com compromisso renal.
- Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado em perfusão durante duas horas.

Para administração única. Apenas a solução límpida, sem partículas, deve ser utilizada. Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa.

Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução não é administrado pelas vias intra-arterial ou paravenosa, pois podem causar lesões tecidulares.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..
- Hipocalcemia

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com distúrbios do metabolismo ósseo e mineral

A hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral devem ser corrigidos eficazmente antes do início do tratamento das metástases ósseas com Iasibon.

A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em todos os doentes. Os doentes devem tomar suplementos de cálcio e/ou vitamina D em caso de ingestão insuficiente na dieta.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluído acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso IV.

Quando Iasibon injeção intravenosa é administrado, devem estar prontamente disponível suporte médico adequado e medidas de monitorização. Caso ocorram reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade/alérgicas, interrompa imediatamente a injeção e inicie o tratamento adequado.

Osteonecrose da mandíbula

Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com ácido ibandronico para as indicações em oncologia (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

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

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo

- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações de dentes

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com lasibon. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com lasibon.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescriptor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com lasibon até à resolução da situação e dos fatores de risco reduzidos quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

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

Fracturas atípicas do fémur

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

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

Doentes com compromisso renal

Os ensaios clínicos não mostraram qualquer indício de deterioração da função renal com a terapêutica prolongada com lasibon. De qualquer forma, e de acordo com a avaliação clínica individual do doente, recomenda-se a monitorização da função renal e dos níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, nos doentes em tratamento com lasibon (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático

Não podem ser dadas recomendações posológicas aos doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que não existem dados clínicos disponíveis.(ver secção 4.2).

Doentes com compromisso cardíaco

Em doentes em risco de insuficiência cardíaca deve ser evitada a hiperhidratação.

Doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos

Deve ter-se precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos.

Excipientes com efeito conhecido

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não se considera provável a ocorrência de interações metabólicas uma vez que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e mostrou não induzir o sistema do citocromo P450 hepático no rato (ver secção 5.2). O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal, não sofrendo qualquer processo de biotransformação.

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosídeos uma vez que ambas as substâncias podem diminuir os níveis séricos de cálcio durante períodos prolongados. Dever-se-á também ter atenção à possível existência de hipomagnesemia simultânea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados relativos à utilização do ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, o Iasibon não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efectuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa. Iasibon não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacocinético e farmacodinâmico e nas reações adversas notificadas, estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves notificadas são reações anafiláticas/choque, fraturas atípicas do fêmur, osteonecrose da mandíbula, e inflamação ocular (ver o parágrafo “descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).

O tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, é muito frequentemente associado a um aumento da temperatura corporal. Menos frequentemente, é notificada a diminuição do cálcio sérico abaixo do limite normal (hipocalcemia). Na maioria dos casos, não é necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Na prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, o tratamento é muito frequentemente associado a astenia seguido do aumento da temperatura corporal e cefaleias.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas medicamentosas dos ensaios principais de fase III (Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor: 311 doentes tratados com ácido ibandronico 2 ou 4 mg; Prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 152 doentes tratados com ácido ibandronico 6 mg) e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistema de órgão e categorias de frequência segundo a MedDRA. As categorias de frequência definem-se usando a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações Adversas notificadas com ácido ibandrónico administrado por via intravenosa

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeção	Cistite, vaginite, candidíase oral			
Neoplasias benignas malignas e não especificadas		Neoplasia benigna da pele			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade †, broncospasmo†, angioedema†, reação anafilática/choque anafilático†**	Exacerbação da asma
Doenças endócrinas	Anomalia da paratireóide				
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia**	Hipofosfatemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbação do sono, ansiedade, labilidade emotiva			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, tonturas, disgeusia (perversão do paladar)	Perturbação cerebrovascular, lesão da raiz do nervo, amnésia, enxaqueca, neuralgia, hipertonia, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Afeções oculares	Cataratas		Inflamação ocular †**		
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez			
Cardiopatias	Bloqueio de ramo bilateral	Isquemia miocárdica, perturbação cardiovascular, palpitações			

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite	Edema pulmonar, estridor			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, dispepsia, dor gastrointestinal, afeções dentárias	Gastroenterite, gastrite, ulceração da boca, disfagia, queilite			
Afeções hepatobiliares		Litíase biliar			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Perturbação da pele, equimoses	Erupção cutânea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Osteoartrite, mialgia, artralgia, afeção articular, dor óssea		Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula†**, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)†	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, quisto renal			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dor pélvica			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, síndrome gripal**, edema periférico, astenia, sede	Hipotermia			
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da gamma-GT, aumento da creatinina	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, diminuição do peso			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Lesão, dor no local da injeção			

**Ver informação adicional abaixo

†Identificada na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Frequentemente, a excreção renal diminuída de cálcio é acompanhada por uma diminuição do nível sérico de fosfato não requerendo medidas terapêuticas. O nível sérico de cálcio pode diminuir até valores de hipocalcemia.

Síndrome do tipo gripal

Ocorreu síndrome do tipo gripal, consistindo em febre, calafrios e dor muscular e/ou óssea. Na maioria dos casos, não foi necessário um tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM na fase pós-comercialização para o ácido ibandrónico.

Inflamação ocular

Com o ácido ibandrónico foram notificados acontecimentos com inflamação ocular, tais como uveíte, episclerite e esclerite. Em alguns casos, estes acontecimentos não desapareceram até à descontinuação do ácido ibandrónico.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico intravenoso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Até ao momento, não existe experiência de intoxicação aguda com Iasibon concentrado para solução para perfusão. Uma vez que nos estudos pré-clínicos com doses elevadas se verificou que o rim e o fígado são órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas. A hipocalcemia clinicamente relevante deve ser corrigida pela administração intravenosa de gluconato de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que actuam no osso, bbifosfonato, Código ATC: M05BA06

O ácido ibandrónico pertence ao grupo de compostos bifosfonatos que actuam especificamente no osso. A sua acção selectiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para com os minerais ósseos. Os bifosfonatos actuam pela inibição da actividade osteoclástica, embora o mecanismo exacto ainda não esteja claro.

In vivo, o ácido ibandrónico previne a destruição do osso, experimentalmente induzida, causada pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extractos de tumores. A inibição da reabsorção óssea endógena também foi documentada em estudos cinéticos com ⁴⁵Ca e através da libertação de tetraciclina radioactiva previamente incorporada no esqueleto.

Com doses consideravelmente superiores às doses farmacologicamente eficazes, o ácido ibandrónico não mostrou nenhum efeito sobre a mineralização óssea.

A reabsorção óssea associada ao cancro caracteriza-se por uma reabsorção óssea excessiva, que não é compensada por uma adequada formação de osso. O ácido ibandrónico inibe selectivamente a actividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e, portanto, reduzindo as complicações

ósseas resultantes do cancro.

Ensaio clínico no tratamento da hipercalcemia induzida por tumor

Os ensaios clínicos realizados no âmbito da hipercalcemia de origem neoplásica demonstraram que o efeito inibitório do ácido ibandrónico na osteólise induzida por tumores, e especificamente na hipercalcemia induzida por tumores, é caracterizado por um decréscimo do nível sérico do cálcio e da excreção urinária de cálcio.

Nos ensaios clínicos realizados em doentes com valores basais séricos de cálcio corrigidos para a albumina $\geq 3,0$ mmol/l após rehidratação adequada, demonstraram-se as seguintes taxas de resposta, com os respectivos intervalos de confiança, no intervalo de doses recomendadas para o tratamento.

Dose de Ácido Ibandrónico	% dos Doentes com Resposta	Intervalo de Confiança 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Para estes doentes e estas dosagens, o tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 a 7 dias. O tempo médio até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina superior a 3,0 mmol/l) foi de 18 a 26 dias.

Ensaio clínico na prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

Ensaio clínico realizado em doentes com cancro da mama e metástases ósseas mostrou que existe um efeito inibidor, dependente da dose, na osteólise óssea, que se exprime pelos marcadores da reabsorção óssea e um efeito, dependente da dose, nas complicações ósseas.

A prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, com 6 mg de ácido ibandrónico administrados por via intravenosa, foi avaliado num ensaio de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, com duração de 96 semanas. As doentes com cancro da mama e metástases ósseas confirmadas por exame radiológico foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo (158 doentes) ou 6 mg de ácido ibandrónico (154 doentes). Os resultados deste ensaio estão resumidos a seguir.

Critérios principais de eficácia

O principal critério de eficácia do ensaio foi a incidência de morbilidade óssea no período considerado (SMPR = *skeletal morbidity period rate*). Trata-se de um critério composto que tem as seguintes complicações ósseas (SREs = *skeletal related events*) como sub-componentes:

- radioterapia óssea para tratamento de fracturas/fracturas iminentes
- cirurgia óssea para tratamento de fracturas
- fracturas vertebrais
- fracturas não-vertebrais.

A análise da SMPR foi ajustada ao tempo e teve em consideração o facto de uma ou mais complicações ocorridas no espaço de 12 semanas puderem estar relacionadas. Assim, e para efeitos da análise dos resultados, as complicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez. Os dados obtidos nestes estudos demonstraram a existência de uma vantagem significativa para o tratamento com 6 mg de ácido ibandrónico por via intravenosa, relativamente ao placebo, na diminuição dos SREs medidos pela SMPR ($p=0,004$), ajustada ao tempo. O número de SREs também foi reduzido significativamente com 6 mg de ácido ibandrónico tendo-se verificado uma diminuição de 40% no risco de desenvolvimento de um SRE, comparativamente com o placebo (risco relativo 0,6, $p=0,003$). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia (Doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Todas as complicações ósseas (SREs)		
	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
SMPR (por doente ano)	1,48	1,19	p=0,004
Número de complicações (por doente)	3,64	2,65	p=0,025
Risco relativo de SRE	-	0,60	p=0,003

Critérios secundários de eficácia

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação da dor óssea com 6 mg de ácido ibandronico por via intravenosa, comparativamente com a observada com o placebo. A diminuição da dor manteve-se consistentemente abaixo do valor basal, ao longo de todo o estudo, e foi acompanhada de uma diminuição significativa na utilização de analgésicos. A deterioração da Qualidade de Vida foi significativamente menor nos doentes tratados com ácido ibandronico do que a verificada com o placebo. Na Tabela 3 apresenta-se um resumo dos resultados dos parâmetros secundários de eficácia.

Tabela 3 Resultados dos critérios secundários de eficácia (doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Placebo n=158	6 mg de ácido ibandronico n=154	Valor de p
Dor óssea *	0,21	-0,28	p<0,001
Uso de analgésico *	0,90	0,51	p=0,083
Qualidade de vida *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Alteração média entre o valor basal e o da última avaliação.

Verificou-se uma depressão marcada dos marcadores urinários da reabsorção óssea (piridinolina e desoxipiridinolina) em doentes tratados com ácido ibandronico, que foi estatisticamente significativa, comparativamente com o placebo.

A segurança de ácido ibandronico administrado por perfusão durante 1 hora ou 15 minutos foi comparada num estudo com 130 doentes com cancro da mama metastático. Não foi observada diferença nos indicadores da função renal. O perfil total de reações adversas do ácido ibandronico administrado por perfusão de 15 minutos foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tempos de perfusão superiores, não tendo sido identificada nova informação de segurança relativa à utilização dum tempo de perfusão de 15 minutos.

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com depuração de creatinina <50ml/min.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma perfusão durante 2 horas de 2, 4 e 6 mg de ácido ibandrónico, os parâmetros farmacocinéticos demonstraram ser proporcionais à dose.

Distribuição

Após exposição sistémica inicial, o ácido ibandrónico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50% da dose circulante. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, pelo que é improvável a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação.

Biotransformação

Não há indícios de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer nos animais quer no ser humano.

Eliminação

O intervalo de valores observados para a semi-vida aparente é amplo e dependente da dose e da sensibilidade do método, embora a semi-vida final aparente seja geralmente da ordem das 10-60 horas. No entanto, os primeiros níveis plasmáticos diminuem rapidamente, alcançando 10% dos valores máximos em 3 e 8 horas após a administração intravenosa ou oral, respectivamente. Não se observou acumulação sistémica quando se administrou ácido ibandrónico por via intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas, durante 48 semanas, a doentes com metástases ósseas.

A depuração total do ácido ibandrónico é reduzida e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min nas mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60% da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e a depuração renal reflecte a absorção por parte do osso.

A via de excreção da eliminação renal parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e não induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo

A biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

Não há indícios da existência de qualquer diferença inter-étnica, clinicamente relevante, entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

Doentes com compromisso renal

A exposição ao ácido ibandrónico em doentes com vários graus de compromisso renal está relacionada com a depuração da creatinina (CLcr). Nos sujeitos com compromisso renal grave (média estimada de CLcr = 21,2 ml/min), a AUC_{0-24h} dose-ajustada média foi aumentada em 110%, em comparação com os voluntários saudáveis. No ensaio clínico farmacológico WP18551, após a administração intravenosa de uma dose única de 6 mg (perfusão de 15 minutos), a AUC₀₋₂₄ média aumentou 14% e 86%, respectivamente em indivíduos com compromisso renal ligeiro (média estimada de CLcr=68,1 ml/min) e moderado (média estimada de CLcr=41,2 ml/min), quando comparada com a de indivíduos saudáveis (média estimada de CLcr=120 ml/min). A C_{max} média não aumentou em doentes com compromisso renal ligeiro e aumentou 12% em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr ≥50 e <80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr ≥30 e <50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, é recomendado um ajuste da dose (ver secção 4.2).

Doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2)

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, uma vez que este não é metabolizado, mas sim eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática. Além disso, uma vez que a ligação do ácido ibandrónico às proteínas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia na doença hepática grave conduza a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

Idosos (ver secção 4.2)

Numa análise multivariada, a idade não se comportou como um factor independente de qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único factor a ter em consideração (ver a secção relativa ao compromisso renal).

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de Iasibon em doentes com idade inferior a 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos em estudos não clínicos apenas para níveis de exposição suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, o que indica pouca relevância para a utilização clínica. Tal como acontece com outros bifosfonatos, o rim foi identificado como o principal órgão alvo da toxicidade sistémica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade:

Não se observaram indícios de potencial cancerinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram indícios da existência de actividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade a nível da reprodução:

Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, directos, para o ácido ibandrónico em ratos e em coelhos tratados por via intravenosa. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozóides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose de 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose de 1,2 mg/kg/dia. Os efeitos adversos do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados no rato foram os esperados para esta classe de medicamentos (bifosfonatos). Estes efeitos incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia), um aumento de alterações viscerais (síndrome ureter renal pélvico) e anomalias na dentição nas crias da geração F1, no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido acético glacial

Sódio, acetato tri-hidratado

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

A fim de evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deverá ser diluído com solução de cloreto de sódio isotónica ou com solução de glucose a 5%.

Iasibon não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Após reconstituição: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição.

Após reconstituição: Conservar a 2°C – 8°C (no frigorífico).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser, habitualmente, superiores a 24 horas entre 2 a 8°C, excepto se a reconstituição tiver ocorrido em condições de assépsia controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Iasibon 6 mg é fornecido em embalagens contendo 1, 5 e 10 frascos para injectáveis (frasco para injectáveis de vidro de tipo I, de 9 ml com rolha de borracha bromobutílica).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Grécia

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

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

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

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2011
Data da última renovação: 30 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de ácido ibandronico (na forma sódica mono-hidratada).

Excipientes com efeito conhecido:

Contém 0,86 mg de lactose (como 0,90 mg de lactose mono-hidratada)..

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos brancos redondos biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iasibon é indicado em adultos na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, complicações ósseas que necessitem de radioterapia ou cirurgia) em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Iasibon só deverá ser instituído por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de 50 mg por dia.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário efectuar ajuste posológico (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ($CL_{Cr} \geq 50$ e < 80 ml/min).

Para os doentes com compromisso renal moderado ($CL_{Cr} \geq 30$ e < 50 ml/min) é recomendado um ajuste de dose, para um comprimido revestido por película de 50 mg em dias alternados (ver secção 5.2).

Para os doentes com compromisso renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), a dose recomendada é de um comprimido revestido por película de e 50 mg uma vez por semana. Ver instruções posológicas, acima.

Idosos (> 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico(ver secção 5.2). .

População pediátrica

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados . (ver secção 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Para administração oral.

Os comprimidos de Iasibon devem ser ingeridos após o jejum nocturno (de pelo menos 6 horas), e antes da primeira refeição ou bebida do dia. Do mesmo modo, deve evitar-se a ingestão de medicamentos e suplementos (contendo cálcio) antes da ingestão dos comprimidos de Iasibon. O jejum deve prosseguir durante pelo menos mais 30 minutos após a ingestão do comprimido. A ingestão de água pode ser feita sem restrições no decurso do tratamento com Iasibon (ver secção 4.5). Águas com uma elevada concentração de cálcio não devem ser utilizadas. Se houver preocupação quanto à existência de níveis de cálcio potencialmente elevados na água da torneira (água dura), recomenda-se usar água engarrafada com um baixo teor mineral..

- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com o auxílio de um copo cheio (180 a 240 ml) de água não gaseificada, estando o doente em pé ou sentado, em posição vertical.
- Os doentes não se devem deitar nos 60 minutos seguintes à ingestão de Iasibon.
- Os doentes não devem mastigar, chupar ou esmagar o comprimido devido ao potencial de ulceração orofaríngea.
- Água é a única bebida que deve ser tomada com Iasibon.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao ácido ibandrónico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipocalcemia
- Anomalias do esófago que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como aperto ou acalasia
- Incapacidade de permanecer de pé ou sentado na posição vertical durante, pelo menos, 60 minutos

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral

A hipocalcemia, ou qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral, deve ser efectivamente corrigida antes do início da terapêutica com Iasibon. É importante, em todos os doentes, uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D. Em caso de ingestão insuficiente na dieta, o doente deve tomar suplementos de cálcio e/ou vitamina D.

Irritação gastrointestinal

Os bifosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa gastrointestinal alta. Devido a estes possíveis efeitos irritantes e ao potencial para agravamento da doença subjacente, deve-se ter precaução quando se administra Iasibon a doentes com problemas gastrointestinais superiores activos (por ex., esófago de Barrett, disfagia, outras doenças esofágicas, gastrite, duodenite ou úlceras).

Foram notificadas experiências adversas em doentes a receber tratamento com bifosfonatos orais, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos graves e requerendo hospitalização, raramente com hemorragia ou seguidas de aperto ou perfuração esofágica. O risco de experiências adversas esofágicas graves parece ser superior em doentes que não seguem as instruções posológicas e/ou que continuam a tomar os bifosfonatos orais após desenvolverem sintomas

sugestivos de irritação esofágica. Os doentes devem prestar particular atenção e serem capazes de seguir as instruções posológicas (ver secção 4.2).

Os médicos devem estar alerta para quaisquer sinais ou sintomas indicativos de uma possível reacção esofágica, e os doentes devem ser instruídos no sentido de descontinuar o Iasibon e procurar ajuda médica se desenvolverem disfagia, odinofagia, dor retro-esternal ou aparecimento ou agravamento de azia.

Embora não tenha sido observado um aumento de risco em ensaios clínicos controlados, ocorreram notificações pós-comercialização de úlceras gástricas e duodenais com a utilização de bifosfonatos orais, algumas graves e com complicações.

Ácido acetilsalicílico e AINEs

Uma vez que o ácido acetilsalicílico, os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e os bifosfonatos estão associados a irritação gastrointestinal, deve ter-se precaução durante a sua administração concomitante.

Osteonecrose da mandíbula

Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com ácido ibandronico para as indicações em oncologia (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

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

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações de dentes

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com Iasibon. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com Iasibon.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescriptor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Iasibon até à resolução da situação e dos fatores de risco reduzidos quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

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

Fracturas atípicas do fémur

Foram notificadas fracturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fracturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fracturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fracturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fractura femoral completa. As fracturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contra-lateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fractura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fracturas.

Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fractura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

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

Função renal

Os ensaios clínicos não mostraram qualquer indício de deterioração da função renal com a terapêutica prolongada com Iasibon. Ainda assim, e de acordo com a avaliação clínica individual do doente, recomenda-se a monitorização da função renal e dos níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, nos doentes em tratamento com Iasibon.

Problemas hereditários raros

Os comprimidos de Iasibon contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos

Deve ter-se precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a outros bifosfonatos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações medicamento alimentos

É provável que os produtos contendo cálcio e outros catiões polivalentes (tais como alumínio, magnésio ou ferro), incluindo leite e alimentos, interfiram com a absorção dos comprimidos de Iasibon. Assim a ingestão destes produtos, incluindo alimentos, deve ser atrasada pelo menos 30 minutos após a administração oral.

A biodisponibilidade diminuiu aproximadamente 75% quando os comprimidos de Iasibon foram administrados 2 horas após uma refeição convencional. Por conseguinte, recomenda-se que os comprimidos sejam ingeridos após o jejum nocturno (de pelo menos 6 horas), e o jejum deve prosseguir durante pelo menos mais 30 minutos após a toma da dose (ver secção 4.2).

Interações com outros medicamentos

Não se considera provável a ocorrência de interações metabólicas uma vez que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e mostrou não induzir o sistema do citocromo P450 hepático no rato (ver secção 5.2). O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal, não sofrendo qualquer processo de biotransformação.

Antagonistas dos recetores H₂ ou outros medicamentos que aumentam o pH gástrico

Nos voluntários saudáveis do sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas, a ranitidina

administrada por via intravenosa originou um aumento de cerca de 20% na biodisponibilidade do ácido ibandrónico (o que está dentro da variabilidade normal da biodisponibilidade do ácido ibandrónico), provavelmente resultante da diminuição da acidez gástrica. No entanto, não é necessário ajuste posológico quando Iasibon é administrado com antagonistas dos receptores H₂ ou com outros medicamentos que aumentem o pH gástrico.

Ácido acetilsalicílico e AINEs

Uma vez que o ácido acetilsalicílico, os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e os bifosfonatos estão associados a irritação gastrointestinal, deve ter-se precaução durante a sua administração concomitante (ver secção 4.4).

Aminoglicosídeos

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosídeos uma vez que ambas as substâncias podem diminuir os níveis séricos de cálcio durante períodos prolongados. Dever-se-á também ter atenção à possível existência de hipomagnesemia simultânea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados relativos à utilização do ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, o Iasibon não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efectuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa. Iasibon não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacocinético e farmacodinâmico e nas reações adversas notificadas, estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas mais graves notificadas são reações anafiláticas / choque, fraturas atípicas do fémur, osteonecrose da mandíbula, e inflamação ocular (ver o parágrafo “descrição de reações adversas seleccionadas” e secção 4.4). O tratamento foi mais frequentemente associado a diminuição do cálcio sérico para níveis abaixo do intervalo normal (hipocalcemia) e, a seguir, a dispepsia.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas dos 2 ensaios principais de fase III (Prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 286 doentes tratados com ácido ibandronico 50 mg administrado por via oral) e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistema de órgão e categorias de frequência segundo a MedDRA. As categorias de frequência definem-se usando a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas medicamentosas notificadas com ácido ibandronico administrado por via intravenosa

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia			
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade †, broncospasmo †, angioedema †, reação anafilática/choque anafilático †***	Exacerbação da asma
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia**				
Doenças do sistema nervoso		Parestesia, disgeusia (perversão do paladar)			
Afeções oculares			Inflamação ocular †**		
Doenças gastrointestinais	Esofagite, dor abdominal, dispepsia, náuseas	Hemorragia, úlcera duodenal, gastrite, disfagia, boca seca			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido		Síndrome de Stevens-Johnson †, Eritema multiforme †, Dermatite bolhosa †	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas †	Osteonecrose da mandíbula †**, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) †	
Doenças renais e urinárias		Azotemia (uremia)			

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Dor torácica, síndrome gripal, mal-estar geral, dor			
Exames complementares de diagnóstico		Paratormona no sangue aumentada			

**Ver informação adicional abaixo

†Identificada na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

A excreção renal diminuída de cálcio pode ser acompanhada por uma diminuição do nível sérico de fosfato não requerendo medidas terapêuticas. O nível sérico de cálcio pode diminuir até valores de hipocalcemia.

Síndrome do tipo gripal

Ocorreu síndrome do tipo gripal, consistindo em febre, calafrios e dor muscular e/ou óssea. Na maioria dos casos, não foi necessário tratamento específico e os sintomas atenuaram-se após algumas horas/dias.

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM na fase pós-comercialização para o ácido ibandrónico.

Inflamação ocular

Com o ácido ibandrónico foram notificados acontecimentos com inflamação ocular, tais como uveíte, episclerite e esclerite. Em alguns casos, estes acontecimentos não desapareceram até à descontinuação do ácido ibandrónico.

Reação anafilática /choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática /choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico intravenoso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Iasibon. No entanto, a sobredosagem por via oral pode dar origem a acontecimentos adversos no tracto gastrointestinal superior tais como indisposição gástrica, azia, esofagite, gastrite ou úlcera. Deve administrar-se leite ou antiácidos para que se liguem ao Iasibon. Devido ao risco de ocorrência de irritação esofágica, não se deve induzir o vômito e o doente deve permanecer numa posição vertical.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que actuam no osso, bifosfonato, Código ATC: M05BA06

O ácido ibandronico pertence ao grupo de compostos bifosfonatos que actuam especificamente no osso. A sua acção selectiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para com os minerais ósseos. Os bifosfonatos actuam pela inibição da actividade osteoclástica, embora o mecanismo exacto ainda não esteja claro.

In vivo, o ácido ibandronico previne a destruição do osso, experimentalmente induzida, causada pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extractos de tumores. A inibição da reabsorção óssea endógena também foi documentada em estudos cinéticos com ⁴⁵Ca e através da libertação de tetraciclina radioactiva previamente incorporada no esqueleto.

Com doses consideravelmente superiores às doses farmacologicamente eficazes, o ácido ibandronico não mostrou nenhum efeito sobre a mineralização óssea.

A reabsorção óssea associada ao cancro caracteriza-se por uma reabsorção óssea excessiva, que não é compensada por uma adequada formação de osso. O ácido ibandronico inibe selectivamente a actividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e, portanto, reduzindo as complicações ósseas resultantes do cancro.

Ensaio clínico realizado em doentes com cancro da mama e metástases ósseas mostraram que existe um efeito inibidor, dependente da dose, na osteólise óssea, que se exprime pelos marcadores da reabsorção óssea e um efeito, dependente da dose, nas complicações ósseas.

A prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, com comprimidos de 50 mg de ácido ibandronico, foi avaliado em dois ensaios de fase III aleatorizados, controlados por placebo, com uma duração de 96 semanas. As doentes com cancro da mama e com metástases ósseas confirmadas por exame radiológico, foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo (277 doentes) ou 50 mg de ácido ibandronico (287 doentes). Os resultados destes ensaios estão resumidos a seguir.

Critérios principais de eficácia

O principal critério de eficácia dos ensaios foi a incidência de morbidade óssea no período considerado (SMPR = *skeletal morbidity period rate*). Trata-se de um critério composto que tem as seguintes complicações ósseas (SREs = *skeletal related events*) como sub-componentes:

- radioterapia óssea para tratamento de fracturas/fracturas iminentes
- cirurgia óssea para tratamento de fracturas
- fracturas vertebrais
- fracturas não-vertebrais.

A análise da SMPR foi ajustada ao tempo e teve em consideração o facto de que a ocorrência de uma ou mais complicações no espaço de 12 semanas poderem estar relacionadas. Por conseguinte, e para efeitos da análise dos resultados, as complicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez, em qualquer período de 12 semanas. O conjunto dos dados obtidos nestes estudos demonstrou a existência de uma vantagem significativa para 50 mg de ácido ibandronico, por via oral, relativamente ao placebo, na diminuição dos SRE medidos pela SMPR (p=0,041). Verificou-se ainda uma diminuição de 38% no risco de desenvolvimento de um SRE em doentes tratados com ácido ibandronico, comparativamente com o observado para o placebo (risco relativo 0,62 , p=0,003). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia (Doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Todas as complicações ósseas (SREs)		
	Placebo n=277	50 mg de ácido ibandronico n=287	Valor de p
SMPR (por doente ano)	1,15	0,99	p=0,041

Risco relativo de SRE	-	0,62	p=0,003
-----------------------	---	------	---------

Critérios secundários de eficácia

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação da dor óssea com 50 mg de ácido ibandronico comparativamente com o placebo. A diminuição da dor manteve-se consistentemente abaixo do valor basal, ao longo de todo o estudo, e foi acompanhada de uma diminuição significativa na utilização de analgésicos, comparativamente com o placebo. A deterioração da Qualidade de Vida e da capacidade funcional de acordo com a OMS, foi significativamente menor nos doentes tratados com ácido ibandronico do que a verificada com o placebo. A concentração urinária do marcador da reabsorção óssea CTx (telopéptido C-terminal, libertado a partir do colagénio do tipo I) diminuiu significativamente no grupo tratado com ácido ibandronico comparativamente com a do grupo placebo. Esta diminuição nos níveis urinários do CTx relacionou-se, de forma significativa, com o principal critério de eficácia, a SMPR (análise estatística de Kendall-tau-b, $p < 0,001$). Na Tabela 3 apresenta-se um resumo dos resultados dos parâmetros secundários da eficácia.

Tabela 3 Resultados dos critérios secundários de eficácia (doentes com cancro da mama e metástases ósseas)

	Placebo n=277	50 mg de ácido ibandronico n=287	Valor de p
Dor óssea *	0,20	-0,10	p=0,001
Uso de analgésico *	0,85	0,60	p=0,019
Qualidade de vida *	-26,8	-8,3	p=0,032
Índice de performance da OMS*	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinário**	10,95	-77,32	p=0,001

* Alteração média entre o valor basal e o da última avaliação.

** Mediana da alteração entre o valor basal e o da última avaliação.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

A segurança e eficácia de Iasibon em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do ácido ibandronico na porção superior do tracto gastrointestinal, após administração oral, é rápida. A concentração plasmática máxima observada foi alcançada em 0,5 a 2 horas (1 hora, em média), em jejum, e a biodisponibilidade absoluta foi de cerca de 0,6%. A extensão da absorção diminui quando o ácido ibandronico é administrado juntamente com alimentos ou bebidas (excepto água). A biodisponibilidade diminui em cerca de 90% quando o ácido ibandronico é administrado com um pequeno almoço convencional, comparativamente com a que se verifica com os indivíduos em jejum. Quando ingerido 30 minutos antes de uma refeição, a diminuição da biodisponibilidade é aproximadamente de 30%. Não se verifica uma diminuição significativa na biodisponibilidade desde que o ácido ibandronico seja tomado 60 minutos antes de uma refeição.

A biodisponibilidade diminuiu aproximadamente 75% quando os comprimidos de Iasibon foram administrados 2 horas após uma refeição convencional. Por conseguinte, recomenda-se que os comprimidos sejam ingeridos depois do jejum nocturno (no mínimo de 6 horas) e que o doente

continue em jejum durante pelo menos mais 30 minutos após a ingestão da dose (ver secção 4.2).

Distribuição

Após exposição sistémica inicial, o ácido ibandrónico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50% da dose circulante. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, pelo que é improvável a ocorrência de interacções com outros medicamentos devidas a deslocação.

Biotransformação

Não há indícios de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer nos animais quer no ser humano.

Eliminação

A fracção absorvida do ácido ibandrónico é removida da circulação pela retenção óssea (estimada em 40-50%) sendo o restante eliminado inalterado pelo rim. A fracção não absorvida do ácido ibandrónico é eliminada inalterada nas fezes.

O intervalo de valores observados para a semi-vida aparente é amplo e dependente da dose e da sensibilidade do método, embora a semi-vida final aparente seja geralmente da ordem das 10-60 horas. No entanto, os primeiros níveis plasmáticos diminuem rapidamente, alcançando 10% dos valores máximos em 3 e 8 horas após a administração intravenosa ou oral, respectivamente.

A depuração total do ácido ibandrónico é reduzida e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min nas mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60% da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e depuração renal reflecte a absorção por parte do osso.

A via de excreção da eliminação renal parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas e não induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo

A biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

Não há indícios da existência de qualquer diferença inter-étnica, clinicamente relevante, entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

Doentes com compromisso renal

A exposição ao ácido ibandrónico em doentes com vários graus de compromisso renal está linearmente relacionada com a depuração da creatinina (CLcr). Os indivíduos com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min), a receber administração diária oral de 10 mg de ácido ibandrónico, durante 21 dias, apresentaram concentrações plasmáticas 2-3 vezes mais elevadas do que os indivíduos com função renal normal (CLcr ≥80 ml/min). A depuração total do ácido ibandrónico diminuiu para 44 ml/min nos indivíduos com compromisso renal grave, em comparação com 129 ml/min nos sujeitos com função renal normal. Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr ≥50 e <80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr ≥30 e <50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) é recomendado um ajuste da dose (ver secção 4.2).

Doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2)

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, uma vez que

este não é metabolizado, mas sim eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática. Além disso, uma vez que a ligação do ácido ibandrónico às proteínas é de aproximadamente 87%, para concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteïnemia na doença hepática grave conduza a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

Idosos (ver secção 4.2)

Numa análise multivariada, a idade não se comportou como um factor independente de qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único factor a ter em consideração (ver a secção relativa ao compromisso renal).

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de Iasibon em doentes com idade inferior a 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos em estudos não clínicos apenas para níveis de exposição suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, o que indica pouca relevância para a utilização clínica. Tal como acontece com outros bifosfonatos, o rim foi identificado como o principal órgão alvo da toxicidade sistémica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade:

Não se observaram indícios de potencial cancerinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram indícios da existência de actividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade a nível da reprodução:

Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, directos, para o ácido ibandrónico em ratos e coelhos tratados por via oral ou intravenosa. Nos estudos de reprodução efectuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efectuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozóides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose de 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose de 1,2 mg/kg/dia. Os efeitos adversos do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados no rato foram os esperados para esta classe de medicamentos (bifosfonatos). Estes efeitos incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia), um aumento de alterações viscerais (síndrome ureter renal pélvico) e anomalias na dentição nas crias da geração F1, no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Povidona
Celulose microcristalina
Crospovidona
Amido de milho pré-gelificado
Dibehenato de glicerilo
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Macrogol 4000
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Iasibon 50 mg comprimidos revestidos por película é fornecido em blisters de Poliamida/Al/PVC – Folha de alumínio contendo 3, 6, 9, 28 ou 84 comprimidos, embalados numa caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

15351 Pallini, Attiki

Grécia

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

EU/1/10/659/001

EU/1/10/659/002

EU/1/10/659/008

EU/1/10/659/009

EU/1/10/659/0010

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

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2011

Data da última renovação: 30 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Concentrado para solução para perfusão

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

Comprimido revestido por película

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

E

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 1 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico

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

Uma ampola com 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 ampola

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa, para perfusão após diluição

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Após diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico)

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Grécia

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

EU/1/10/659/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Iasibon 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Ampola

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Iasibon 1 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 2 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico

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

Uma ampola com 2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 ampola

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa, para perfusão após diluição

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Após diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico)

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia

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

EU/1/10/659/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Iasibon 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Ampola

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Iasibon 2 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 6 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico

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

Um frasco para injectáveis com 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 6 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
5 frascos para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa, para perfusão após diluição

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Após diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico)

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia

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

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Iasibon 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:
SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injectáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Iasibon 6 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandronico
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

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

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os comprimidos também contém lactose.. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
3 comprimidos revestidos por película
6 comprimidos revestidos por película
9 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não chupe, não mastigue, nem esmague os comprimidos
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia
Tel.: +302106604300

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

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Iasibon 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que contém o identificador exclusivo incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS READÁLIDOS HUMANOS

PC:
SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Iasibon 1 mg concentrado para solução para perfusão ácido ibandronico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

Neste folheto:

1. O que é Iasibon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon
3. Como receber Iasibon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Iasibon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iasibon e para que é utilizado

Iasibon contém a substância activa ácido ibandronico. Este pertence a um grupo de medicamentos designados por bifosfonatos.

Iasibon é utilizado em adultos e é-lhe prescrito se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos (designadas “metástases” ósseas).

- Ajuda a evitar que os seus ossos se partam (fracturas).
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia.

Iasibon também pode ser prescrito se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor.

Iasibon actua diminuindo a quantidade de cálcio que os seus ossos perdem. Isto ajuda a evitar que os seus ossos fiquem mais fracos.

2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon

Não receba Iasibon

- se tem alergia ao ácido ibandronico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou teve alguma vez, níveis baixos de cálcio no sangue.

Não receba este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Iasibon.

Advertências e precauções

Na fase pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam ácido ibandronico para condições relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Iasibon.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Iasibon.

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

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Iasibon:

- se tiver alergia a quaisquer outros bifosfonatos
- se tiver níveis elevados ou baixos de vitamina D, cálcio ou de quaisquer outros minerais
- se tiver problemas de rins.
- se tiver problemas de coração e o médico recomendou limitar a sua ingestão diária de líquidos.

Foram notificados casos graves de reação alérgica, por vezes fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso.

Se sentir um dos seguintes sintomas, tal como falta de ar/dificuldade em respirar, sensação de aperto na garganta, inchaço da língua, tonturas, sensação de perda de consciência, vermelhidão ou inchaço da face, erupção no corpo, náuseas e vômitos, deve alertar imediatamente o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Iasibon não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Iasibon

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Iasibon pode afectar o modo como alguns medicamentos funcionam.

Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Iasibon funciona.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a receber um tipo de injeção de antibiótico designado por aminoglicosido, tal como gentamicina. Isto porque os aminoglicosidos e o Iasibon podem ambos diminuir os níveis de cálcio no sangue.

Gravidez e amamentação

Não receba Iasibon se estiver grávida, a planear engravidar ou a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes. Se quiser conduzir, utilizar máquinas ou ferramentas, fale primeiro com o seu médico.

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como receber Iasibon

Receber este medicamento

- Iasibon é geralmente administrado por um médico ou outro pessoal médico com experiência no tratamento do cancro.
- é administrado por perfusão na veia.

O seu médico pode fazer análises regulares ao sangue enquanto estiver a receber Iasibon. Isto serve para verificar que lhe está a ser administrada a quantidade correcta deste medicamento.

Que quantidade receber

A dose de Iasibon que lhe irá ser administrada vai ser determinada pelo seu médico em função da sua doença.

Se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos, a dose recomendada é de 6 ampolas (6 mg) a cada 3-4 semanas, como uma perfusão na sua veia durante, pelo menos, 15 minutos.

Se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor, a dose recomendada é uma única administração de 2 ampolas (2 mg) ou de 4 ampolas (4 mg), dependendo da gravidade da sua doença.

O medicamento deverá ser administrado como uma perfusão na sua veia durante 2 horas. Em caso de resposta insuficiente, ou se a sua doença reaparecer, poderá considerar-se a repetição da dose.

O seu médico poderá ajustar a dose, caso tenha problemas renais.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Fale imediatamente com um enfermeiro ou médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- dor ocular persistente e inflamação
- dor nova, fraqueza ou desconforto na sua coxa, anca ou virilha. Pode ter sinais precoces de uma possível fratura atípica do osso da coxa

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- dor ou ferida na sua boca ou maxilar. Pode ter sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar. Pode estar a ter uma reação alérgica grave e potencialmente fatal ao medicamento (ver secção 2)
- reacções adversas na pele graves
- dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

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

- ataque de asma

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, agitação e tremores, sensação de desconforto, cansaço, dor óssea e músculos e articulações doridos. Estes sintomas desaparecem geralmente dentro de algumas horas ou dias. Fale com um enfermeiro ou médico caso alguns efeitos se tornem problemáticos ou durarem mais que alguns dias
- aumento da temperatura corporal
- dor no estômago e barriga, indigestão, má disposição, vômitos ou diarreia (intestino solto)
- níveis baixos de cálcio ou fosfato no sangue
- alterações dos resultados das análises ao sangue, tais como aumento da creatinina ou da gamma GT
- um problema no ritmo cardíaco denominado de “bloqueio de ramo bilateral”
- dor nos músculos ou ossos
- dor de cabeça, sensação de tontura ou sensação de fraqueza
- sensação de sede, dor de garganta, alterações no paladar
- pernas ou pés inchados
- dor nas articulações, artrite ou outros problemas das articulações
- problemas da glândula paratireoide
- contusão
- infeções
- um problema dos olhos denominado de “cataratas”
- problemas de pele
- problemas dentários

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores ou arrepios
- diminuição excessiva da temperatura corporal (hipotermia)
- uma doença que afeta os vasos sanguíneos do cérebro, denominada de “doença cerebrovascular” (AVC ou hemorragia no cérebro)
- problemas do coração ou da circulação (incluindo palpitações, ataque cardíaco, hipertensão (pressão sanguínea alta) e veias varicosas)
- alterações nas células do sangue (anemia)
- nível elevado de fosfatase alcalina no sangue
- acumulação de líquido e inchaço (linfodema)
- líquido nos pulmões
- problemas de estômago, como “gastroenterite” ou “gastrite”
- cálculos biliares
- dificuldade em urinar, cistite (inflamação da bexiga)
- enxaqueca
- dor nos nervos, lesão da raiz do nervo
- surdez
- aumento da sensibilidade ao som, a sabores ou ao toque, ou alterações no olfato
- dificuldade em engolir
- úlceras na boca, lábios inchados (queilite), sapinhos da boca
- comichão ou formigueiro na pele ao redor da boca
- dor pélvica, corrimento, comichão ou dor na vagina
- um crescimento da pele denominado de “neoplasma benigno da pele”
- perda de memória
- problemas em dormir, sensação de ansiedade, instabilidade emocional ou mudanças de humor
- erupção na pele
- queda de cabelo

- lesão ou dor no local da injeção
- perda de peso
- quisto no rim (saco com líquido no rim).

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Iasibon

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado
- Após a diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico).
- Não utilize este medicamento caso a solução não seja límpida ou contenha partículas

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iasibon

- A substância activa é o ácido ibandrónico. Uma ampola com 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado)
- Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Iasibon e conteúdo da embalagem

Iasibon é uma solução límpida e incolor. Iasibon 1 mg é fornecido em embalagens contendo 1 ampola (ampola de vidro de tipo I, de 2 ml).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

Fabricante

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Luxembourg/Luxemburg

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Τηλ.: + 359 2 441 7136

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Danmark
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Τέλ: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Τέλ/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia: Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg, por via intravenosa, com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Posologia: Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor

Iasibon é habitualmente administrado em meio hospitalar. A dose é determinada pelo médico tendo em consideração os seguintes fatores.

Antes de se iniciar o tratamento com Iasibon, o doente deve ser reidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalcemia bem como o tipo de tumor. Na maioria dos doentes com hipercalcemia grave (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina * ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalcemia moderada (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg constituem uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg, mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em termos de eficácia.

De referir que a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina é calculada do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{Cálcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0,8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{Cálcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina, de mmol/l para mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue reduzir-se um nível sérico elevado de cálcio para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina para valores superiores a 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Modo e via de administração

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa.

Para este efeito, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metastases ósseas - adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante pelo menos 15 minutos. Ver também a secção da posologia acima para doentes com compromisso renal.
- Tratamento da Hipercalemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante 2 horas.

Nota:

De modo a evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deve ser diluído com solução isotónica de cloreto de sódio ou com solução de glucose a 5%. Iasibon concentrado para solução para perfusão não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

As soluções diluídas destinam-se a administração única. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, sem partículas.

Recomenda-se que o medicamento, uma vez diluído, seja utilizado imediatamente (ver o ponto 5 deste folheto “Como conservar Iasibon”).

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado por perfusão intravenosa. Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução para perfusão não é administrado por via intra-arterial ou paravenosa, pois isso pode causar lesões tecidulares.

Frequência de administração

Para o tratamento da hipercalemia induzida por tumor, Iasibon concentrado para solução para perfusão é geralmente administrado sob a forma de perfusão única.

Para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas.

Duração do tratamento

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalemia. Em caso de hipercalemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Para doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas. Nos ensaios clínicos a duração do tratamento foi de até 96 semanas.

Sobredosagem

Atualmente, não existe experiência de intoxicação aguda com Iasibon concentrado para solução para perfusão. Dado que foi demonstrado, durante os estudos pré-clínicos com doses elevadas, que os rins e o fígado são os órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas regularmente.

A hipocalcemia clinicamente relevante (níveis séricos muito baixos de cálcio) deve ser corrigida através de administração intravenosa de gluconato de cálcio.

Folheto Informativo: Informação para o doente

Iasibon 2 mg concentrado para solução para perfusão ácido ibandronico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

Neste folheto:

1. O que é Iasibon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon
3. Como receber Iasibon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Iasibon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iasibon e para que é utilizado

Iasibon contém a substância activa ácido ibandronico. Este pertence a um grupo de medicamentos designados por bifosfonatos.

Iasibon é utilizado em adultos e é-lhe prescrito se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos (designadas “metástases” ósseas).

- Ajuda a evitar que os seus ossos se partam (fracturas).
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia.

Iasibon também pode ser prescrito se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor.

Iasibon actua diminuindo a quantidade de cálcio que os seus ossos perdem. Isto ajuda a evitar que os seus ossos fiquem mais fracos.

2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon

Não receba Iasibon

- se tem alergia ao ácido ibandronico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou teve alguma vez, níveis baixos de cálcio no sangue.

Não receba este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Iasibon.

Advertências e precauções

Na fase pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam ácido ibandronico para condições relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Iasibon.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Iasibon.

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

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Iasibon:

- se tiver alergia a quaisquer outros bifosfonatos
- se tiver níveis elevados ou baixos de vitamina D, cálcio ou de quaisquer outros minerais
- se tiver problemas de rins.
- se tiver problemas de coração e o médico recomendou limitar a sua ingestão diária de líquidos.

Foram notificados casos graves de reação alérgica, por vezes fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso.

Se sentir um dos seguintes sintomas, tal como falta de ar/dificuldade em respirar, sensação de aperto na garganta, inchaço da língua, tonturas, sensação de perda de consciência, vermelhidão ou inchaço da face, erupção no corpo, náuseas e vômitos, deve alertar imediatamente o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Iasibon não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Iasibon

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Iasibon pode afectar o modo como alguns medicamentos funcionam.

Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Iasibon funciona.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a receber um tipo de injeção de antibiótico designado por aminoglicosido, tal como gentamicina. Isto porque os aminoglicosidos e o Iasibon podem ambos diminuir os níveis de cálcio no sangue.

Gravidez e amamentação

Não receba Iasibon se estiver grávida, a planear engravidar ou a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes. Se quiser conduzir, utilizar máquinas ou ferramentas, fale primeiro com o seu médico.

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como receber Iasibon

Receber este medicamento

- Iasibon é geralmente administrado por um médico ou outro pessoal médico com experiência no tratamento do cancro.
- é administrado por perfusão na veia.

O seu médico pode fazer análises regulares ao sangue enquanto estiver a receber Iasibon. Isto serve para verificar que lhe está a ser administrada a quantidade correcta deste medicamento.

Que quantidade receber

A dose de Iasibon que lhe irá ser administrada vai ser determinada pelo seu médico em função da sua doença.

Se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos, a dose recomendada é de 6 ampolas (6 mg) a cada 3-4 semanas, como uma perfusão na sua veia durante, pelo menos, 15 minutos.

Se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor, a dose recomendada é uma única administração de 2 ampolas (2 mg) ou de 4 ampolas (4 mg), dependendo da gravidade da sua doença.

O medicamento deverá ser administrado como uma perfusão na sua veia durante 2 horas. Em caso de resposta insuficiente, ou se a sua doença reaparecer, poderá considerar-se a repetição da dose.

O seu médico poderá ajustar a dose, caso tenha problemas renais.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Fale imediatamente com um enfermeiro ou médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- dor ocular persistente e inflamação
- dor nova, fraqueza ou desconforto na sua coxa, anca ou virilha. Pode ter sinais precoces de uma possível fratura atípica do osso da coxa

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- dor ou ferida na sua boca ou maxilar. Pode ter sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar. Pode estar a ter uma reação alérgica grave e potencialmente fatal ao medicamento (ver secção 2)
- reacções adversas na pele graves
- dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

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

- ataque de asma

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, agitação e tremores, sensação de desconforto, cansaço, dor óssea e músculos e articulações doridos. Estes sintomas desaparecem geralmente dentro de algumas horas ou dias. Fale com um enfermeiro ou médico caso alguns efeitos se tornem problemáticos ou durarem mais que alguns dias
- aumento da temperatura corporal
- dor no estômago e barriga, indigestão, má disposição, vômitos ou diarreia (intestino solto)
- níveis baixos de cálcio ou fosfato no sangue
- alterações dos resultados das análises ao sangue, tais como aumento da creatinina ou da gamma GT
- um problema no ritmo cardíaco denominado de “bloqueio de ramo bilateral”
- dor nos músculos ou ossos
- dor de cabeça, sensação de tontura ou sensação de fraqueza
- sensação de sede, dor de garganta, alterações no paladar
- pernas ou pés inchados
- dor nas articulações, artrite ou outros problemas das articulações
- problemas da glândula paratireoide
- contusão
- infeções
- um problema dos olhos denominado de “cataratas”
- problemas de pele
- problemas dentários

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores ou arrepios
- diminuição excessiva da temperatura corporal (hipotermia)
- uma doença que afeta os vasos sanguíneos do cérebro, denominada de “doença cerebrovascular” (AVC ou hemorragia no cérebro)
- problemas do coração ou da circulação (incluindo palpitações, ataque cardíaco, hipertensão (pressão sanguínea alta) e veias varicosas)
- alterações nas células do sangue (anemia)
- nível elevado de fosfatase alcalina no sangue
- acumulação de líquido e inchaço (linfedema)
- líquido nos pulmões
- problemas de estômago, como “gastroenterite” ou “gastrite”
- cálculos biliares
- dificuldade em urinar, cistite (inflamação da bexiga)
- enxaqueca
- dor nos nervos, lesão da raiz do nervo
- surdez
- aumento da sensibilidade ao som, a sabores ou ao toque, ou alterações no olfato
- dificuldade em engolir
- úlceras na boca, lábios inchados (queilite), sapinhos da boca
- comichão ou formigueiro na pele ao redor da boca
- dor pélvica, corrimento, comichão ou dor na vagina
- um crescimento da pele denominado de “neoplasma benigno da pele”
- perda de memória
- problemas em dormir, sensação de ansiedade, instabilidade emocional ou mudanças de humor
- erupção na pele
- queda de cabelo

- lesão ou dor no local da injeção
- perda de peso
- quisto no rim (saco com líquido no rim).

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Iasibon

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado
- Após a diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico).
- Não utilize este medicamento caso a solução não seja límpida ou contenha partículas

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iasibon

- A substância activa é o ácido ibandrónico. Uma ampola com 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado)
- Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Iasibon e conteúdo da embalagem

Iasibon é uma solução límpida e incolor. Iasibon 2 mg é fornecido em embalagens contendo 1 ampola (ampola de vidro de tipo I, de 2 ml).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

Fabricante

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Luxembourg/Luxemburg

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Τηλ.: + 359 2 441 7136

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Danmark
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia: Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg, por via intravenosa, com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Posologia: Tratamento da hipercalemia induzida por tumor

Iasibon é habitualmente administrado em meio hospitalar. A dose é determinada pelo médico tendo em consideração os seguintes fatores.

Antes de se iniciar o tratamento com Iasibon, o doente deve ser rehidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalemia bem como o tipo de tumor. Na maioria dos doentes com hipercalemia grave (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalemia moderada (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg constituem uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg, mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em termos de eficácia.

De referir que a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina é calculada do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{Cálcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0,8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{Cálcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina, de mmol/l para mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue reduzir-se um nível sérico elevado de cálcio para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina para valores superiores a 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Modo e via de administração

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa.

Para este efeito, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metastases ósseas - adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante pelo menos 15 minutos. Ver também a secção da posologia acima para doentes com compromisso renal.
- Tratamento da Hipercalcemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante 2 horas.

Nota:

De modo a evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deve ser diluído com solução isotónica de cloreto de sódio ou com solução de glucose a 5%. Iasibon concentrado para solução para perfusão não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

As soluções diluídas destinam-se a administração única. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, sem partículas.

Recomenda-se que o medicamento, uma vez diluído, seja utilizado imediatamente (ver o ponto 5 deste folheto “Como conservar Iasibon”).

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado por perfusão intravenosa. Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução para perfusão não é administrado por via intra-arterial ou paravenosa, pois isso pode causar lesões tecidulares.

Frequência de administração

Para o tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, Iasibon concentrado para solução para perfusão é geralmente administrado sob a forma de perfusão única.

Para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas.

Duração do tratamento

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalcemia. Em caso de hipercalcemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Para doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas. Nos ensaios clínicos a duração do tratamento foi de até 96 semanas.

Sobredosagem

Atualmente, não existe experiência de intoxicação aguda com Iasibon concentrado para solução para perfusão. Dado que foi demonstrado, durante os estudos pré-clínicos com doses elevadas, que os rins e

o fígado são os órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas regularmente.

A hipocalcemia clinicamente relevante (níveis séricos muito baixos de cálcio) deve ser corrigida através de administração intravenosa de gluconato de cálcio.

Folheto Informativo: Informação para o doente

Iasibon 2 mg concentrado para solução para perfusão ácido ibandronico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

Neste folheto:

1. O que é Iasibon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon
3. Como receber Iasibon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Iasibon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iasibon e para que é utilizado

Iasibon contém a substância activa ácido ibandronico. Este pertence a um grupo de medicamentos designados por bifosfonatos.

Iasibon é utilizado em adultos e é-lhe prescrito se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos (designadas “metástases” ósseas).

- Ajuda a evitar que os seus ossos se partam (fracturas).
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia.

Iasibon também pode ser prescrito se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor.

Iasibon actua diminuindo a quantidade de cálcio que os seus ossos perdem. Isto ajuda a evitar que os seus ossos fiquem mais fracos.

2. O que precisa de saber antes de receber Iasibon

Não receba Iasibon

- se tem alergia ao ácido ibandronico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou teve alguma vez, níveis baixos de cálcio no sangue.

Não receba este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Iasibon.

Advertências e precauções

Na fase pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam ácido ibandronico para condições relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Iasibon.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Iasibon.

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

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Iasibon:

- se tiver alergia a quaisquer outros bifosfonatos
- se tiver níveis elevados ou baixos de vitamina D, cálcio ou de quaisquer outros minerais
- se tiver problemas de rins.
- se tiver problemas de coração e o médico recomendou limitar a sua ingestão diária de líquidos.

Foram notificados casos graves de reação alérgica, por vezes fatais, em doentes tratados com ácido ibandronico intravenoso.

Se sentir um dos seguintes sintomas, tal como falta de ar/dificuldade em respirar, sensação de aperto na garganta, inchaço da língua, tonturas, sensação de perda de consciência, vermelhidão ou inchaço da face, erupção no corpo, náuseas e vômitos, deve alertar imediatamente o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Iasibon não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Iasibon

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Iasibon pode afectar o modo como alguns medicamentos funcionam.

Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Iasibon funciona.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a receber um tipo de injeção de antibiótico designado por aminoglicosido, tal como gentamicina. Isto porque os aminoglicosidos e o Iasibon podem ambos diminuir os níveis de cálcio no sangue.

Gravidez e amamentação

Não receba Iasibon se estiver grávida, a planear engravidar ou a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes. Se quiser conduzir, utilizar máquinas ou ferramentas, fale primeiro com o seu médico.

Iasibon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como receber Iasibon

Receber este medicamento

- Iasibon é geralmente administrado por um médico ou outro pessoal médico com experiência no tratamento do cancro.
- é administrado por perfusão na veia.

O seu médico pode fazer análises regulares ao sangue enquanto estiver a receber Iasibon. Isto serve para verificar que lhe está a ser administrada a quantidade correcta deste medicamento.

Que quantidade receber

A dose de Iasibon que lhe irá ser administrada vai ser determinada pelo seu médico em função da sua doença.

Se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos, a dose recomendada é de 6 ampolas (6 mg) a cada 3-4 semanas, como uma perfusão na sua veia durante, pelo menos, 15 minutos.

Se tiver um nível aumentado de cálcio no sangue devido a um tumor, a dose recomendada é uma única administração de 2 ampolas (2 mg) ou de 4 ampolas (4 mg), dependendo da gravidade da sua doença.

O medicamento deverá ser administrado como uma perfusão na sua veia durante 2 horas. Em caso de resposta insuficiente, ou se a sua doença reaparecer, poderá considerar-se a repetição da dose.

O seu médico poderá ajustar a dose, caso tenha problemas renais.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Fale imediatamente com um enfermeiro ou médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- dor ocular persistente e inflamação
- dor nova, fraqueza ou desconforto na sua coxa, anca ou virilha. Pode ter sinais precoces de uma possível fratura atípica do osso da coxa

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- dor ou ferida na sua boca ou maxilar. Pode ter sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar. Pode estar a ter uma reação alérgica grave e potencialmente fatal ao medicamento (ver secção 2)
- reacções adversas na pele graves
- dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

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

- ataque de asma

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, agitação e tremores, sensação de desconforto, cansaço, dor óssea e músculos e articulações doridos. Estes sintomas desaparecem geralmente dentro de algumas horas ou dias. Fale com um enfermeiro ou médico caso alguns efeitos se tornem problemáticos ou durarem mais que alguns dias
- aumento da temperatura corporal
- dor no estômago e barriga, indigestão, má disposição, vômitos ou diarreia (intestino solto)
- níveis baixos de cálcio ou fosfato no sangue
- alterações dos resultados das análises ao sangue, tais como aumento da creatinina ou da gamma GT
- um problema no ritmo cardíaco denominado de “bloqueio de ramo bilateral”
- dor nos músculos ou ossos
- dor de cabeça, sensação de tontura ou sensação de fraqueza
- sensação de sede, dor de garganta, alterações no paladar
- pernas ou pés inchados
- dor nas articulações, artrite ou outros problemas das articulações
- problemas da glândula paratireoide
- contusão
- infeções
- um problema dos olhos denominado de “cataratas”
- problemas de pele
- problemas dentários

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores ou arrepios
- diminuição excessiva da temperatura corporal (hipotermia)
- uma doença que afeta os vasos sanguíneos do cérebro, denominada de “doença cerebrovascular” (AVC ou hemorragia no cérebro)
- problemas do coração ou da circulação (incluindo palpitações, ataque cardíaco, hipertensão (pressão sanguínea alta) e veias varicosas)
- alterações nas células do sangue (anemia)
- nível elevado de fosfatase alcalina no sangue
- acumulação de líquido e inchaço (linfodema)
- líquido nos pulmões
- problemas de estômago, como “gastroenterite” ou “gastrite”
- cálculos biliares
- dificuldade em urinar, cistite (inflamação da bexiga)
- enxaqueca
- dor nos nervos, lesão da raiz do nervo
- surdez
- aumento da sensibilidade ao som, a sabores ou ao toque, ou alterações no olfato
- dificuldade em engolir
- úlceras na boca, lábios inchados (queilite), sapinhos da boca
- comichão ou formigueiro na pele ao redor da boca
- dor pélvica, corrimento, comichão ou dor na vagina
- um crescimento da pele denominado de “neoplasma benigno da pele”
- perda de memória
- problemas em dormir, sensação de ansiedade, instabilidade emocional ou mudanças de humor
- erupção na pele
- queda de cabelo

- lesão ou dor no local da injeção
- perda de peso
- quisto no rim (saco com líquido no rim).

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Iasibon

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado
- Após a diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2°C - 8°C (no frigorífico).
- Não utilize este medicamento caso a solução não seja límpida ou contenha partículas

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iasibon

- A substância activa é o ácido ibandronico. Um frasco para injectáveis com 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 6 mg de ácido ibandronico (na forma de sal sódico monohidratado)
- Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Iasibon e conteúdo da embalagem

Iasibon é uma solução límpida e incolor. Iasibon 6 mg é fornecido em embalagens contendo 1, 5 e 10 frascos para injectáveis (frasco para injectáveis de vidro de tipo I, de 9 ml com rolha de borracha bromobutílica). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

Fabricante

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Danmark

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**Posologia: Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas**

A dose recomendada para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas é de 6 mg, por via intravenosa, com intervalos de 3-4 semanas. A dose deve ser administrada por perfusão durante pelo menos 15 minutos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) ou compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) a receberem tratamento para a prevenção de complicações ósseas do cancro da mama e doença óssea metastática, devem ser seguidas as seguintes recomendações posológicas:

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose	Volume ¹ e tempo ² de perfusão
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solução para perfusão)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solução para perfusão)	500 ml durante 1 hora

¹ Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5%

² Administração cada 3 a 4 semanas

Não foi estudado um tempo de perfusão de 15 minutos em doentes com cancro e com CLCr < 50 ml/min.

Posologia: Tratamento da hipercalemia induzida por tumor

Iasibon é habitualmente administrado em meio hospitalar. A dose é determinada pelo médico tendo em consideração os seguintes fatores.

Antes de se iniciar o tratamento com Iasibon, o doente deve ser reidratado convenientemente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da hipercalemia bem como o tipo de tumor. Na maioria dos doentes com hipercalemia grave (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina * ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl) uma dose única de 4 mg será suficiente. Em doentes com hipercalemia moderada (nível sérico do cálcio corrigido para a albumina < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl) 2 mg constituem uma dose eficaz. A dose mais elevada utilizada nos ensaios clínicos foi de 6 mg, mas esta dose não acrescenta nenhum benefício adicional em termos de eficácia.

De referir que a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina é calculada do seguinte modo:

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mmol/l)} = \text{Cálcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumina (g/l)}] + 0,8$$

Ou

$$\text{Cálcio sérico corrigido para a albumina (mg/dl)} = \text{Cálcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Para converter a concentração sérica de cálcio, corrigida para a albumina, de mmol/l para mg/dl, multiplicar por 4.

Na maioria dos casos, consegue reduzir-se um nível sérico elevado de cálcio para valores normais em 7 dias. O tempo médio decorrido até recidiva (novo aumento do nível sérico do cálcio corrigido para a albumina para valores superiores a 3 mmol/l) foi de 18-19 dias para as doses de 2 mg e 4 mg. O tempo médio decorrido até recidiva foi de 26 dias com uma dose de 6 mg.

Modo e via de administração

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa.

Para este efeito, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser utilizado da seguinte forma:

- Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metastases ósseas - adicionado a 100 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 100 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante pelo menos 15 minutos. Ver também a secção da posologia acima para doentes com compromisso renal.
- Tratamento da Hipercalemia induzida por tumor - adicionado a 500 ml de solução isotónica de cloreto de sódio ou 500 ml de solução de glucose a 5% e administrado por perfusão durante 2 horas.

Nota:

De modo a evitar potenciais incompatibilidades, Iasibon concentrado para solução para perfusão só deve ser diluído com solução isotónica de cloreto de sódio ou com solução de glucose a 5%. Iasibon concentrado para solução para perfusão não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

As soluções diluídas destinam-se a administração única. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, sem partículas.

Recomenda-se que o medicamento, uma vez diluído, seja utilizado imediatamente (ver o ponto 5 deste folheto “Como conservar Iasibon”).

Iasibon concentrado para solução para perfusão deve ser administrado por perfusão intravenosa. Deve ter-se o cuidado de assegurar que Iasibon concentrado para solução para perfusão não é administrado por via intra-arterial ou paravenosa, pois isso pode causar lesões tecidulares.

Frequência de administração

Para o tratamento da hipercalemia induzida por tumor, Iasibon concentrado para solução para perfusão é geralmente administrado sob a forma de perfusão única.

Para a prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas.

Duração do tratamento

Um número limitado de doentes (50 doentes) recebeu uma segunda perfusão para a hipercalemia. Em caso de hipercalemia recorrente ou de eficácia insuficiente, pode ter-se em consideração a repetição do tratamento.

Para doentes com cancro da mama e metástases ósseas, a perfusão de Iasibon deve ser administrada a intervalos de 3-4 semanas. Nos ensaios clínicos a duração do tratamento foi de até 96 semanas.

Sobredosagem

Atualmente, não existe experiência de intoxicação aguda com lasibon concentrado para solução para perfusão. Dado que foi demonstrado, durante os estudos pré-clínicos com doses elevadas, que os rins e o fígado são os órgãos alvo da toxicidade, as funções renal e hepática devem ser monitorizadas regularmente.

A hipocalcemia clinicamente relevante (níveis séricos muito baixos de cálcio) deve ser corrigida através de administração intravenosa de gluconato de cálcio.

Folheto informativo: Informação para o doente

Iasibon 50 mg comprimidos revestidos por película ácido ibandronico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Iasibon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Iasibon
3. Como tomar Iasibon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Iasibon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iasibon e para que é utilizado

Iasibon contém a substância activa ácido ibandronico. Este pertence a um grupo de medicamentos designados por bifosfonatos.

Iasibon é utilizado adultos e é-lhe prescrito se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos (designadas “metástases” ósseas).

- Ajuda a evitar que os seus ossos se partam (fracturas)
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia

Iasibon actua diminuindo a quantidade de cálcio que os seus ossos perdem. Isto ajuda a evitar que os seus ossos fiquem mais fracos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Iasibon

Não tome Iasibon:

- se tem alergia ao ácido ibandronico ou a qualquer outro componente deste medicamento indicados na secção 6.
- se tem problemas de garganta/esófago, tais como estreitamento ou dificuldade
- se não puder estar de pé ou sentado direito durante, pelo menos, uma hora (60 minutos) de seguida
- se tem, ou alguma vez teve, níveis baixos de cálcio no sangue.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Iasibon.

Advertências e precauções

Na fase pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam ácido ibandronico para condições relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Iasibon.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Iasibon.

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

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Iasibon:

- se tem alergia a quaisquer outros bifosfonatos
- se tiver problemas em engolir ou de digestão
- se tiver níveis elevados ou baixos de vitamina D ou de quaisquer outros minerais no sangue
- se tiver problemas de rins

Pode ocorrer irritação, inflamação ou formação de úlceras no tubo digestivo (esófago), por vezes com sintomas de dor intensa no peito, dor intensa após a ingestão de alimentos e/ou bebidas, náuseas intensas ou vômitos, especialmente se não beber um copo cheio de água e/ou se se deitar na hora seguinte à toma de Iasibon. Caso desenvolva estes sintomas, pare de tomar Bonviva e informe o seu médico imediatamente (ver secções 3 e 4).

Crianças e adolescentes

Iasibon não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Iasibon

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Iasibon pode afectar o modo como alguns medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afectar o modo como Iasibon funciona.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- suplementos contendo cálcio, magnésio, ferro ou alumínio
- ácido acetilsalicílico e medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, designados por “AINEs”, tais como ibuprofeno ou naproxeno. Isto porque os AINEs e o Iasibon podem ambos irritar o estômago e o intestino
- um tipo de injeção de antibiótico designado por “aminoglicosido”, tal como gentamicina. Isto porque os aminoglicosidos e o Iasibon podem ambos diminuir os níveis de cálcio no sangue.

A toma de medicamentos que reduzem a acidez do estômago, tais como cimetidina ou ranitidina, pode aumentar ligeiramente os efeitos de Iasibon.

Iasibon com alimentos e bebidas

Não tome Iasibon com alimentos ou qualquer outra bebida exceto água, uma vez que Iasibon é menos eficaz se for tomado com alimentos ou bebidas (ver secção 3).

Tome Iasibon pelo menos 6 horas após a ingestão de qualquer alimento, bebida ou outro medicamento ou suplemento (por exemplo, produtos contendo cálcio (leite), alumínio, magnésio e ferro), exceto água. Depois de ter tomado o seu comprimido, espere pelo menos 30 minutos. Depois poderá ingerir a primeira refeição ou bebida e tomar qualquer medicamento ou suplemento (ver secção 3).

Gravidez e amamentação

Não tome Iasibon caso esteja grávida, a planear engravidar ou a amamentar. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Iasibon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes. Se quiser conduzir, utilizar máquinas ou ferramentas, fale primeiro com o seu médico.

Iasibon contém lactose.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Iasibon

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Tome o seu comprimido pelo menos 6 horas após a ingestão de qualquer alimento, bebida ou outro medicamento ou suplemento, exceto água. A água com uma elevada concentração de cálcio não deve ser usada. Se houver preocupação quanto à existência de níveis de cálcio potencialmente elevados na água da torneira (água dura), recomenda-se usar água engarrafada com um baixo teor mineral.

O seu médico pode fazer análises regulares ao sangue enquanto estiver a tomar Iasibon. Elas servem para verificar que lhe está a ser administrada a quantidade correcta deste medicamento.

Ao tomar este medicamento

É importante que tome Iasibon no momento certo e da maneira correcta. Isto porque o medicamento pode causar irritação, inflamação ou úlceras na garganta/ esófago.

Pode ajudar a evitar que isto aconteça agindo do seguinte modo:

- Tome o comprimido assim que se levantar de manhã, antes de tomar o primeiro alimento, bebida, qualquer medicamento ou suplemento.
- Tome o comprimido com um copo cheio de água (cerca de 200 ml). Não tome o comprimido com nenhuma outra bebida que não seja água.
- Engula o comprimido inteiro. Não mastigue, não chupe nem esmague o comprimido. Não deixe o comprimido dissolver-se na boca.
- Depois de tomar o comprimido de Iasibon, espere, pelo menos, 30 minutos. Depois pode tomar o seu primeiro alimento e bebida, e tomar qualquer medicamento ou suplemento.
- Permaneça em posição direita (sentado ou de pé) enquanto toma o comprimido e durante a hora seguinte (60 minutos). Se não fizer assim, parte do medicamento pode voltar para o esófago/garganta..

Que quantidade tomar

A dose habitual de Iasibon é de um comprimido por dia. Se tiver problemas de rins de moderada gravidade, o seu médico pode reduzir a dose para um comprimido em dias alternados. Se tiver problemas graves de rins, o seu médico pode reduzir a dose para um comprimido por semana.

Se tomar mais Iasibon do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, fale com o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Beba um copo cheio de leite antes de ir. Não force o vômito. Não se deite.

Caso se tenha esquecido de tomar Iasibon

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Se estiver a tomar um comprimido por dia, não tome a dose esquecida. Continue como habitualmente no dia seguinte. Se estiver a tomar um comprimido em dias alternados ou semanalmente, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Iasibon

Tome Iasibon durante todo o período de tempo recomendado pelo médico. Isto porque o medicamento apenas funcionará se for tomado continuamente.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Fale imediatamente com um enfermeiro ou médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves, pode necessitar de tratamento médico urgente:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- má disposição, azia e desconforto ao engolir (inflamação da sua garganta/esófago)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- dor de estômago grave. Este pode ser um sinal de uma úlcera na primeira secção do intestino (duodeno) que esteja a sangrar ou que o estômago está inflamado (gastrite)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- dor ocular persistente e inflamação
- dor nova, fraqueza ou desconforto na sua coxa, anca ou virilha. Pode ter sinais precoces de uma possível fratura atípica do osso da coxa.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- dor ou ferida na sua boca ou maxilar. Pode ter sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar.
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar. Pode estar a ter uma reação alérgica grave e potencialmente fatal ao medicamento.
- reacções adversas na pele graves
- dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

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

- ataque de asma

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de barriga, indigestão
- níveis baixos de cálcio no sangue
- fraqueza

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- dor no estômago
- comichão ou formiguento na pele (parastesia)
- sintomas do tipo gripal, sensação de mal estar geral e dores
- boca seca, sabor estranho na boca ou dificuldade em engolir
- anemia (falta de sangue)
- níveis elevados de ureia ou níveis elevados da paratormona.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Iasibon

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iasibon

- A substância activa é o ácido ibandrónico. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de ácido ibandrónico (Conteúdo da embalagem e outras informações)

Os outros componentes são:

- núcleo do comprimido: povidona, celulose microcristalina, crospovidona, amido de milho pré-gelificado, dibehenato de glicerilo, sílica coloidal anidra
- revestimento do comprimido: dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), macrogol 4000

Qual o aspecto de Iasibon e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos, redondos biconvexos fornecidos em blisters de Poliamida/Al/PVC – Folha de alumínio. Estão disponíveis em embalagens de 3, 6, 9, 28 e 84 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351

Attiki
Grécia

Fabricantes

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grécia

e

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.
Tel: +385 1 30 111 28

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Este folheto foi revisto pela última vez em

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