

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solução para perfusão

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Um frasco para injetáveis com 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 6 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 (concentrado estéril).

Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ácido ibandrónico é indicado em adultos

- Na prevenção de complicações ósseas (fraturas 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 folheto informativo e o cartão de alerta do doente devem ser dados aos doentes tratados com ácido ibandrónico.

O tratamento com ácido ibandrónico 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 o ácido ibandrónico, o doente deve ser reidratado convenientemente com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tomada em consideração a gravidade da

hipercalcemia 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 hipercalcemia do tipo humoral. Na maior parte dos doentes com hipercalcemia 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 hipercalcemia 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. Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa durante 2 horas.

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário efetuar 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 do 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 do ácido ibandronico 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.

Ácido Ibandronico Accord concentrado para solução para perfusão deve ser administrado em perfusão intravenosa.

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

4.3 Contraindicações

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

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 ácido ibandronico.

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.

Quando Ácido Ibandronico Accord concentrado para solução para perfusão é administrado, deve 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

Foi notificada muito raramente osteonecrose da mandíbula (ONM) na experiência pós-comercialização em doentes medicados com ácido ibandronico para indicações oncológicas (ver secção 4.8).

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

Em doentes com fatores de risco concomitantes, recomenda-se a realização de exame dentário com odontologia preventiva e uma avaliação individual do perfil benefício-risco antes do tratamento com ácido ibandronico.

Devem ter-se em consideração os seguintes fatores de risco quando se avalia o risco de um doente de desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (risco mais elevado com compostos altamente potentes), via de administração (risco mais elevado com a administração parentérica) e dose cumulativa da terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, patologias comórbidas (por ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia da cabeça e pescoço
- Má higiene oral, doença periodontal, dentaduras mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, intervenções dentárias invasivas, por ex., extrações dentárias

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, devem ser submetidos a exames dentários regulares e devem comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais como mobilidade dentária, dor ou edema, não cicatrização de feridas ou secreção durante o tratamento com ácido ibandronico. Durante o tratamento, as intervenções dentárias invasivas devem ser realizadas apenas após consideração cuidadosa, devendo ser evitadas quando muito próximas da administração do ácido ibandronico.

O plano de tratamento dos doentes que desenvolvem ONM deve ser definido em colaboração estreita entre o médico assistente e um dentista ou um cirurgião dentista com experiência em ONM. Deve considerar-se a interrupção temporária do tratamento com o ácido ibandronico até a situação se resolver e, se possível, terem diminuído os fatores de risco contributivos.

Osteonecrose do canal auditivo externo

Foi notificada osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com a terapêutica prolongada. Os possíveis factores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores locais como infeção ou traumatismo. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deverá ser considerada em doentes medicados com bifosfonatos que apresentem sintomas auditivos incluindo infeções crónicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas 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 fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas.

Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura 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 fratura de fémur incompleta (ver secção 4.8).

Fraturas atípicas de outros ossos longos

Também foram notificadas fraturas atípicas de outros ossos longos, como o cúbito e a tíbia, em doentes a receber tratamento prolongado. Tal como as fraturas atípicas do fémur, estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor prodrómica antes de apresentarem uma fratura completa. Em casos de fratura do cúbito, esta pode estar associada a esforço repetitivo associado à utilização prolongada de auxiliares de marcha (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso renal

Os ensaios clínicos não mostraram qualquer indício de deterioração da função renal com a terapêutica prolongada com ácido ibandrónico, ao contrário do que sucede com outros bifosfonatos. 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 ácido ibandrónico (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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, 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 subâncias 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 ácido ibandrónico não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efetuados 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 do ácido ibandrónico 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 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 Ibandrónico Accord 2 ou 4 mg; Prevenção das complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 152 doentes tratados com ácido ibandrónico 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 ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado 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 Accord administrado por via intravenosa

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção	Cistite, vaginite,			

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
		candidíase oral			
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Neoplasia benigna da pele			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilização†, broncospasmo†, angioedema†, reação anafilática/choque anafilático†**	Exacerbação da asma
Doenças endócrinas	Perturbação da paratiroide				
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia**	Hipofosfatemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbação do sono, ansiedade, labilidade emotiva			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas, disgeusia (alterações do paladar)	Perturbação cerebrovascular, lesão da raiz do nervo, amnésia, enxaqueca, neuralgia, hipertonia, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Afeções oculares	Catarata		Inflamação ocular†**		
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez			
Cardiopatias	Bloqueio de ramo	Isquémia do miocárdio, perturbação			

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
	(do feixe de His)	cardiovascular, palpitações			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Inflamação na garganta	Edema pulmonar, estridor			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, dispepsia, dor gastrintestinal, afeções dentárias	Gastroenterite, gastrite, ulceração da boca, disfagia, queilite			
Afeções hepatobiliares		Colelitíase			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Afeções da pele, equimose	Erupção cutânea, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Osteoartrite, mialgia, artralgia, afeções nas articulações, dor óssea		Fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula †** Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa da classe dos bifosfonatos)†	Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fêmur
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 excessiva	Hipotermia			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da gama-GT, aumento da creatinina	Aumento da fosfatase alcalina sérica, diminuição do peso			

Classe de sistema de órgão	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Lesão, dor no local de injeção			

**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 oncológicos tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM na experiência pós-comercialização com o ácido ibandrónico.

Fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas

Embora de fisiopatologia incerta, evidências de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas com a utilização prolongada de terapêutica com bifosfonatos para osteoporose pós-menopausa, em particular depois de três a cinco anos de utilização. O risco absoluto de fraturas de ossos longos subtrocantericas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos) continua a ser bastante baixo.

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 o concentrado para solução para perfusão de ácido ibandrónico. 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 atuam no osso, bifosfonato, Código ATC: M05BA06

Mecanismo de ação

O ácido ibandrónico pertence ao grupo de compostos bifosfonatos que atuam especificamente no osso. A sua ação seletiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para com os minerais ósseos. Os bifosfonatos atuam pela inibição da atividade osteoclástica, embora o mecanismo exato 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 extratos de tumores. A inibição da reabsorção óssea endógena também foi documentada em estudos cinéticos com ^{45}Ca e através da libertação de tetraciclina radioativa 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 seletivamente a atividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e, portanto, reduzindo as complicações ósseas resultantes do cancro.

Ensaios clínicos 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 \square 3,0 mmol/l após rehidratação adequada, demonstraram-se as seguintes taxas de resposta, com os respetivos 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 ibandronico 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 ibandronico (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 fraturas/fraturas iminentes
- cirurgia óssea para tratamento de fraturas
- fraturas vertebrais
- fraturas 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 ibandronico 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 ibandronico 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)		Valor de p
	Placebo n=158	Ácido ibandronico 6 mg n=154	
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)

Dor óssea *	Placebo n=158 0,21	Ácido ibandrónico 6 mg n=154 -0,28	Valor de p p<0,001
Uso de analgésicos *	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 ibandrónico, que foi estatisticamente significativa, comparativamente com o placebo.

A segurança de ácido ibandrónico 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 ibandrónico 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 <50 ml/min.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

A segurança e eficácia de ácido ibandrónico 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 semivida aparente é amplo e dependente da dose e da sensibilidade do método, embora a semivida 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, respetivamente. 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 ibandronico 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 reflete 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 ibandronico 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 ibandronico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

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

Doentes com compromisso renal

A exposição ao ácido ibandronico 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%, respetivamente 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 ibandronico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandronico, 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 ibandronico 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 fator independente de qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único fator 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 ácido ibandronico 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 sistêmica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

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

Toxicidade a nível da reprodução

Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, diretos, para o ácido ibandrónico em ratos e em coelhos tratados por via intravenosa. Nos estudos de reprodução efetuados 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 efetuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozoides 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

Acetato de sódio tri-hidratado

Ácido acético glacial

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

O concentrado para solução para perfusão de ácido ibandrónico não deve ser misturado com soluções que contenham cálcio.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após diluição:

A estabilidade física e química em uso após diluição em solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% foi demonstrada durante 36 horas a 25 °C e entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada 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 °C e 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições de assépsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (tipo I) de 6 ml com uma rolha de borracha e etileno-tetrafluoretileno e selos de alumínio com cápsula de fecho de destacar cor de alfazema. É fornecido em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis com 2 ml de concentrado.

Frasco para injetáveis de vidro (tipo I) de 6 ml com uma rolha de borracha e etileno-tetrafluoretileno e selos de alumínio com cápsula de fecho de destacar cor-de-rosa. É fornecido em embalagens contendo 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis com 6 ml de concentrado.

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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização : 19 novembro 2012
Data da última renovação: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia de 3 ml de solução contém 3 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado). Cada ml de solução contém 1 mg de ácido ibandrónico.

A concentração de ácido ibandrónico na solução injetável é de 1 mg por ml.

Excipientes com efeito conhecido: Sódio (menos que 1 mmol por dose).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O folheto informativo e o cartão de alerta do doente devem ser dados aos doentes tratados com ácido ibandrónico.

Tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco aumentado de fratura (ver secção 5.1).

Foi demonstrada a redução do risco de fraturas vertebrais, a eficácia nas fraturas do colo do fémur não foi estabelecida.

4.2 Posologia e modo de administração

Devem ser dados aos doentes tratados com ácido ibandrónico o folheto informativo e o cartão de alerta do doente.

Posologia

A dose recomendada de ácido ibandrónico é de 3 mg, administrada sob a forma de uma injeção intravenosa durante 15 - 30 segundos, de 3 em 3 meses.

Os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Se uma dose não for administrada, a injeção deve ser administrada logo que possível. Daí em diante as injeções devem ser programadas, de 3 em 3 meses, a partir da data da última injeção.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de ácido ibandrónico em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Não se recomenda o uso de ácido ibandronico injetável em doentes com creatinina sérica superior a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou nos quais a depuração da creatinina (determinada ou estimada) seja inferior a 30 ml/min devido aos poucos dados clínicos disponíveis resultantes de estudos que tenham incluído doentes com estas características (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, nos quais a creatinina sérica apresente um valor igual ou inferior a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou nos quais a depuração da creatinina (determinada ou estimada) seja igual ou superior a 30 ml/min.

Doentes com compromisso hepático

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

População idosa (> 65 anos)

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

População pediátrica

Não existe utilização relevante do ácido ibandronico em crianças com menos de 18 anos de idade e o ácido ibandronico não foi estudado nesta população (ver secção 5.1 e secção 5.2).

Modo de administração

Para utilização por via intravenosa, durante 15 - 30 segundos, de 3 em 3 meses.

É necessária uma adesão estrita à via de administração intravenosa (ver secção 4.4).

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

Falhas de administração

Tem que se ter o cuidado de não administrar a injeção de de ácido ibandronico por via intra-arterial ou paravenosa uma vez que isso poderia provocar danos nos tecidos.

Hipocalcemia

O ácido ibandronico, tal como outros bifosfonatos administrados por via intravenosa, pode causar uma diminuição transitória no valor sérico do cálcio.

A hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início da terapêutica com o ácido ibandronico injetável. Também deve ser eficazmente tratado qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral antes de iniciar a terapêutica com o ácido ibandronico injetável.

Todos os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D.

Reação anafilática/choque anafilático

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

Quando ácido ibandronico injeção intravenosa é administrado, deve 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.

Compromisso renal

Durante o tratamento, os doentes com doenças concomitantes ou que utilizem medicamentos com potencial para provocar efeitos indesejáveis a nível renal, devem ser examinados regularmente de acordo com as boas práticas médicas.

Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda ácido ibandronico injetável a doentes com valores da creatinina sérica superiores a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 4.2 e secção 5.2).

Doentes com compromisso cardíaco

A hiperhidratação deve ser evitada em doentes com risco de insuficiência cardíaca.

Osteonecrose da mandíbula

Foi notificada muito raramente osteonecrose da mandíbula (ONM) na experiência pós-comercialização em doentes medicados com ácido ibandronico para indicações oncológicas (ver secção 4.8)

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

Em doentes com fatores de risco concomitantes, recomenda-se a realização de um exame dentário com odontologia preventiva e uma avaliação individual do perfil benefício-risco antes do tratamento com ácido ibandronico.

Devem ter-se em consideração os seguintes fatores de risco quando se avalia o risco de um doente de desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (risco mais elevado com compostos altamente potentes), via de administração (risco mais elevado com a administração parentérica) e dose cumulativa da terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, patologias comórbidas (por ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia da cabeça e pescoço
- Má higiene oral, doença periodontal, dentaduras mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, intervenções dentárias invasivas, por ex., extrações dentárias

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, devem ser submetidos a exames dentários regulares e devem comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais como mobilidade dentária, dor ou edema, não cicatrização de feridas ou secreção durante o tratamento com ácido ibandronico. Durante o tratamento, as intervenções dentárias invasivas devem ser realizadas apenas após consideração cuidadosa, devendo ser evitadas quando muito próximas da administração do ácido ibandronico.

O plano de tratamento dos doentes que desenvolvem ONM deve ser definido em colaboração estreita entre o médico assistente e um dentista ou um cirurgião dentista com experiência em ONM. Deve considerar-se a interrupção temporária do tratamento com o ácido ibandronico até a situação se resolver e, se possível, terem diminuído os fatores de risco contributivos.

Osteonecrose do canal auditivo externo

Foi notificada osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com a terapêutica prolongada. Os possíveis factores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores locais como infeção ou traumatismo. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deverá ser considerada em

doentes medicados com bifosfonatos que apresentem sintomas auditivos incluindo infeções crónicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas 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 fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas.

Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura 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 fratura de fémur incompleta (ver secção 4.8).

Fraturas atípicas de outros ossos longos

Também foram notificadas fraturas atípicas de outros ossos longos, como o cúbito e a tíbia, em doentes a receber tratamento prolongado. Tal como as fraturas atípicas do fémur, estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor prodrómica antes de apresentarem uma fratura completa. Em casos de fratura do cúbito, esta pode estar associada a esforço repetitivo associado à utilização prolongada de auxiliares de marcha (ver secção 4.8).

Excipiente com efeito conhecido

Ácido ibandronico injetável é essencialmente 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 ibandronico 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 ibandronico é eliminado apenas por excreção renal, não sofrendo qualquer processo de biotransformação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ácido ibandronico destina-se apenas a mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres com potencial para engravidar.

Não existem dados adequados da utilização de ácido ibandronico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram alguma toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Ácido ibandronico não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efetuados 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 ácido ibandrónico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior gravidade são reação anafilática/choque anafilático, fraturas atípicas do fémur, osteonecrose da mandíbula e inflamação ocular (ver parágrafo “Descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).

As reações adversas notificadas com mais frequência são artralgia e sintomas tipo gripe. Estes sintomas estão tipicamente associados à primeira dose, geralmente de curta duração, de intensidade ligeira ou moderada e geralmente desaparecem com a continuação do tratamento, sem a necessidade de medidas corretivas (ver parágrafo "Estado gripal").

Tabela de reações adversas

Na tabela 1 apresenta-se a lista completa das reações adversas conhecidas.

A segurança do tratamento oral com ácido ibandrónico 2,5 mg diários foi avaliada em 1251 doentes tratados no âmbito de 4 estudos clínicos controlados com placebo, sendo a larga maioria dos doentes proveniente do estudo principal de fraturas com 3 anos de duração (MF4411).

No estudo principal com duração de 2 anos em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (BM16550), a segurança global da injeção intravenosa de ácido ibandrónico 3 mg, de 3 em 3 meses, e de ácido ibandrónico 2,5 mg diários por via oral, revelou ser semelhante. A proporção global de doentes que apresentaram uma reação adversa foi de 26,0 % e 28,6 % para o ácido ibandrónico 3 mg injetável, de 3 em 3 meses, após um e dois anos, respetivamente. A maior parte dos casos de reações adversas não conduziu à suspensão da terapêutica.

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e por categoria de frequência. As categorias de frequência definem-se usando a seguinte convenção: 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 ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas que ocorreram em mulheres pós-menopáusicas tratadas com ácido ibandrónico 3 mg injetável, de 3 em 3 meses, ou com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, nos estudos de fase III BM16550 e MF4411 e na experiência pós-comercialização.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		Exacerbação da asma	Reação de hipersensibilidade	Reação anafilática/choque anafilático*†	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia				
Afeções oculares			Inflamação ocular*†		
Vasculopatias		Flebite/tromboflebite			
Doenças gastrointestinais	Gastrite, Dispepsia, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas, Obstipação				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea		Angioedema, Tumefação/edema facial, Urticária	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		hipocalcemia			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Mialgia, Dor musculoesquelética, Dorsalgia	Dor óssea	Fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas† Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa da classe dos bifosfonatos) †	Osteonecrose da mandíbula*†	Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fêmur
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Estado gripal*, Fadiga	Reações no local da injeção, Astenia			

*Ver informação adicional abaixo

†Identificado na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Estado gripal

O estado gripal inclui acontecimentos notificados como reação de fase aguda ou sintomas incluindo mialgia, artralgia, febre, arrepios, fadiga, náuseas, perda de apetite e dor óssea.

Osteonecrose da mandíbula

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

Fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas

Embora de fisiopatologia incerta, evidências de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas com a utilização prolongada de terapêutica com bifosfonatos para osteoporose pós-menopausa, em particular depois de três a cinco anos de utilização. O risco absoluto de fraturas de ossos longos subtrocantericas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos) continua a ser bastante baixo.

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 ácido ibandrónico injetável.

Com base no conhecimento desta classe de fármacos, a sobredosagem por via intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. As diminuições clinicamente relevantes nos níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio devem ser corrigidas através da administração intravenosa de gluconato de cálcio, fosfato de potássio ou sódio e sulfato de magnésio, respetivamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no osso, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

Mecanismo de ação

O ácido ibandrónico é um bifosfonato muito potente pertencente ao grupo dos bifosfonatos nitrogenados, que atuam seletivamente no tecido ósseo e inibem especificamente a atividade dos osteoclastos sem afetar diretamente a formação óssea. Não interfere com a mobilização dos osteoclastos. Nas mulheres pós-menopáusicas, o ácido ibandrónico conduz a aumentos progressivos

da massa óssea e a uma diminuição da incidência de fraturas através da redução da remodelação óssea aumentada, para os níveis observados antes da menopausa.

Efeitos farmacodinâmicos

A ação farmacodinâmica do ácido ibandrónico é a inibição da reabsorção óssea. *In vivo*, o ácido ibandrónico previne a destruição do osso induzida experimentalmente pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extratos de tumores. No rato jovem (em fase de crescimento rápido), a reabsorção óssea endógena é também inibida, o que conduz ao aumento da massa óssea normal, comparativamente à observada em animais não tratados.

Modelos animais confirmam que o ácido ibandrónico é um inibidor muito potente da atividade osteoclástica. No rato em crescimento não se observaram indícios de diminuição da mineralização, mesmo para doses superiores a 5000 vezes a dose necessária ao tratamento da osteoporose.

A administração prolongada, diária ou intermitente (com grandes intervalos sem administração), mesmo com doses tóxicas, no rato, cão e macaco esteve associada à formação de novo tecido ósseo de qualidade normal e de resistência mecânica idêntica ou aumentada. No ser humano, a eficácia da administração diária ou intermitente com um intervalo sem administração de 9 - 10 semanas de ácido ibandrónico foi confirmada num ensaio clínico (MF 4411), no qual o ácido ibandrónico demonstrou eficácia antifratura.

Em modelos animais, o ácido ibandrónico originou alterações bioquímicas indicadoras de inibição, dependente da dose, da reabsorção óssea, incluindo a supressão dos marcadores bioquímicos urinários da degradação do colagénio ósseo (tais como a desoxipiridinolina e os N-telopéptidos de ligações cruzadas do colagénio tipo I (NTX)).

A administração de doses orais, diárias ou intermitentes (com intervalos sem dose de 9-10 semanas por trimestre) bem como a administração de doses intravenosas de ácido ibandrónico em mulheres pós-menopáusicas, originaram alterações bioquímicas indicadoras da inibição da reabsorção óssea dependente da dose.

A injeção intravenosa de ácido ibandrónico diminuiu os níveis séricos do C-telopéptido da cadeia alfa do colagénio tipo I (CTX) em 3 - 7 dias após o início do tratamento e diminuiu os níveis de osteocalcina no espaço de 3 meses.

Após a interrupção do tratamento verifica-se uma reversão para os níveis patológicos anteriores ao tratamento, de elevada reabsorção óssea, associados à osteoporose pós-menopáusica.

A análise histológica de biópsias ósseas após dois e três anos de tratamento de mulheres pós-menopáusicas com ácido ibandrónico 2,5 mg diários por via oral e doses intravenosas intermitentes administradas por via intravenosa, de até 1 mg de 3 em 3 meses, mostraram osso de qualidade normal e sem indícios de alterações da mineralização. Observou-se ainda uma diminuição esperada na remodelação óssea, osso de qualidade normal e ausência de alterações na mineralização, após 2 anos de tratamento com ácido ibandrónico 3 mg injetável.

Eficácia clínica

De modo a identificar as mulheres com risco aumentado de fraturas osteoporóticas, devem ser considerados fatores de risco independentes como, por exemplo, DMO diminuída, idade, existência de fraturas prévias, antecedentes familiares de fraturas, elevada remodelação óssea e baixo índice de massa corporal.

Ácido ibandrónico 3 mg injetável, de 3 em 3 meses

Densidade mineral óssea (DMO)

A injeção intravenosa de ácido ibandrónico 3 mg, administrada de 3 em 3 meses, mostrou ser pelo menos tão eficaz como o tratamento oral com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, num estudo de não-

inferioridade (BM16550), com duração de 2 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em mulheres pós-menopáusicas (1386 mulheres com idade entre 55 e 80 anos), com osteoporose (DMO da coluna lombar com índice T inferior a -2,5 desvios padrão na linha de base). Esta informação foi demonstrada quer na análise primária do objetivo a um ano, quer na análise confirmatória do objetivo a dois anos (Tabela 2).

A análise primária dos dados provenientes do estudo BM16550, feita ao fim de 1 ano e a análise de confirmação feita ao fim de 2 anos, demonstraram a não-inferioridade do regime injetável com 3 mg, de 3 em 3 meses, comparativamente com o regime oral de 2,5 mg diários, em termos de aumento médio na DMO na coluna lombar, anca total, colo do fémur e trocânter (Tabela 2).

Tabela 2: Alteração média relativa à linha de base da DMO da coluna lombar, anca total, colo do fémur e trocânter, após um ano (análise primária) e dois anos de tratamento (população definida no protocolo) no estudo BM 16550.

	Dados a um ano do estudo BM 16550		Dados a dois anos do estudo BM 16550	
Alteração média relativa à linha de base % [95 % IC]	ácido ibandronico 2,5 mg diários (N = 377)	ácido ibandronico 3 mg injetável, de 3 em 3 meses (N = 365)	ácido ibandronico 2,5 mg diários (N = 334)	ácido ibandronico 3 mg injetável, de 3 em 3 meses (N = 334)
DMO da coluna lombar L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
DMO da anca total	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
DMO do colo do fémur	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
DMO do trocânter	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Além disso, a injeção de ácido ibandronico 3 mg, de 3 em 3 meses, provou ser superior à administração oral de ácido ibandronico 2,5 mg diários relativamente ao aumento da DMO da coluna lombar, numa análise prospectivamente planeada a um ano ($p < 0,001$) e dois anos ($p < 0,001$).

Quanto à DMO da coluna lombar, 92,1 % dos doentes tratados com uma injeção de 3 mg, de 3 em 3 meses, apresentaram uma DMO superior ou igual após um ano de tratamento (ou seja, foram considerados como doentes que responderam à terapêutica) comparativamente com 84,9 % dos doentes tratados com 2,5 mg diários por via oral ($p = 0,002$). Após 2 anos de tratamento, 92,8 % dos doentes tratados com injeções de 3 mg e 84,7 % dos doentes tratados por via oral com 2,5 mg apresentavam aumento ou estabilização do valor da DMO da coluna lombar ($p = 0,001$).

Relativamente à DMO da anca total, 82,3 % dos doentes tratados com uma injeção de 3 mg, de 3 em 3 meses, apresentaram resposta ao fim de 1 ano, comparativamente com 75,1 % dos doentes tratados com 2,5 mg diários por via oral ($p = 0,02$). Após 2 anos de tratamento, 85,6 % dos doentes tratados com injeções de 3 mg e 77,0 % dos doentes tratados por via oral com 2,5 mg apresentavam aumento ou estabilização do valor da DMO da anca total ($p = 0,004$).

A proporção de doentes que apresentaram aumento ou manutenção do valor da DMO da coluna lombar e da anca total, ao fim de 1 ano, foi de 76,2 % no braço de tratamento com injeções de 3 mg, de 3 em 3 meses, e de 67,2 % no braço de tratamento oral com 2,5 mg diários ($p = 0,007$). Ao fim de 2 anos, 80,1 % e 68,8 % dos doentes no braço tratado com injeções de 3 mg de 3 em 3 meses e no braço tratado com 2,5 mg diários ($p = 0,001$), respetivamente, atingiram este critério.

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea

Observaram-se diminuições clinicamente significativas nos níveis séricos do CTX em todas as ocasiões em que estes foram determinados. Ao fim de 12 meses, a alteração mediana relativamente à

linha de base, foi de -58,6 % para o regime com injeção intravenosa de 3 mg, de 3 em 3 meses, e de -62,6 % para o regime de administração oral de 2,5 mg diários. Adicionalmente, 64,8 % dos doentes em tratamento com injeções de 3 mg, de 3 em 3 meses, foram identificados como doentes que responderam à terapêutica (resposta definida como uma diminuição ≥ 50 % relativamente à linha de base), comparativamente com 64,9 % dos doentes em tratamento oral com 2,5 mg diários. A diminuição na concentração sérica do CTX foi mantida durante os 2 anos, com mais de metade dos doentes identificados como doentes que responderam à terapêutica, em ambos os grupos de tratamento.

Com base nos resultados do estudo BM 16550, prevê-se que ácido ibandronico 3 mg injeção intravenosa, administrado de 3 em 3 meses, seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas como o regime oral de ácido ibandronico 2,5 mg diários.

Ácido ibandronico comprimidos 2,5 mg diários

No estudo inicial de fraturas (MF 4411) com duração de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, demonstrou-se a existência de uma diminuição, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais radiográficas (por critérios morfométricos) e fraturas vertebrais clínicas (tabela 3). Neste estudo, o ácido ibandronico foi avaliado em doses orais de 2,5 mg diários e 20 mg de forma intermitente como um regime exploratório. O ácido ibandronico foi administrado 60 minutos antes da primeira ingestão de alimentos ou bebidas do dia (período de jejum após a administração). O estudo envolveu mulheres com idades entre os 55 e os 80 anos, pós-menopáusicas há pelo menos 5 anos, com DMO na coluna lombar 2 a 5 desvios padrão abaixo do valor médio observado antes da menopausa (índice T) em pelo menos uma vértebra [L1-L4], e que tivessem tido uma a quatro fraturas vertebrais prévias. Todas as doentes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia. A eficácia foi avaliada em 2928 doentes. O ácido ibandronico 2,5 mg administrado diariamente apresentou uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais. Este regime diminuiu a ocorrência de novas fraturas vertebrais radiográficas em 62 % ($p = 0,0001$), ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Foi observada uma diminuição do risco relativo de 61 % após 2 anos ($p = 0,0006$). Não foi atingida diferença estatisticamente significativa após 1 ano de tratamento ($p = 0,056$). O efeito antifratura foi consistente durante toda a duração do estudo. Não houve qualquer indício de uma diminuição do efeito com o passar do tempo.

A incidência de fraturas vertebrais clínicas, também diminuiu significativamente em 49 % após três anos ($p = 0,011$). O intenso efeito nas fraturas vertebrais refletiu-se ainda numa redução, estatisticamente significativa, da diminuição da altura, comparativamente ao placebo ($p < 0,0001$).

Tabela 3: Resultados do estudo de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (% , IC de 95 %)

	Placebo (N = 974)	ácido ibandronico 2,5 mg diários (N = 977)
Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas		62 % (40,9; 75,1)
Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas		49 % (14,03; 69,49)
Incidência de fraturas vertebrais clínicas	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
DMO da coluna lombar - variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
DMO da anca total – variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

O efeito do tratamento com ácido ibandrónico foi ainda avaliado numa análise da sub-população de doentes que apresentavam um índice T da DMO como valor basal, inferior a -2,5 (tabela 4). A redução do risco de fraturas vertebrais foi muito consistente com o observado na população total.

Tabela 4: Resultados do estudo de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (% , IC de 95 %), realizado em doentes com índice T da DMO da coluna lombar inferior a -2,5 como valor basal,

	Placebo (N = 587)	ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 575)
Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas		59 % (34,5; 74,3)
Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas		50 % (9,49; 71,91)
Incidência de fraturas vertebrais clínicas	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
DMO da coluna lombar - variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
DMO da anca total – variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Na população total de doentes do estudo MF4411, não foi observada redução nas fraturas não vertebrais. No entanto, o ácido ibandrónico diário pareceu ser efetivo na sub-população em risco elevado (índice T da DMO do colo do fémur < -3,0), na qual foi observada uma diminuição de 69 % do risco de fratura não vertebral.

O tratamento diário oral com ácido ibandrónico 2,5 mg comprimidos resultou em aumentos progressivos da DMO em locais vertebrais e não vertebrais do esqueleto.

O aumento da DMO da coluna lombar, ao fim de 3 anos, comparativamente com a observada com placebo foi de 5,3 % e de 6,5 % comparativamente ao valor basal. O aumento da DMO na anca, comparativamente com o valor basal foi de 2,8 % no colo do fémur, de 3,4 % para a totalidade da anca e de 5,5 % no trocânter.

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea (tais como CTX urinário e Osteocalcina sérica) apresentaram o perfil esperado de supressão para níveis anteriores à menopausa e atingiram a supressão máxima no período de 3-6 meses após o início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Observou-se uma diminuição com significado clínico, de 50 % dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea, logo após um mês do início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)

Ácido ibandrónico não foi estudado na população pediátrica, consequentemente não estão disponíveis dados de eficácia ou de segurança para esta população de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os principais efeitos farmacológicos do ácido ibandrónico no osso não estão diretamente relacionados com a concentração plasmática, tal como demonstrado por vários estudos realizados no animal e no ser humano.

A concentração plasmática de ácido ibandrónico aumenta de forma proporcional à dose após a administração intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

Absorção

Não aplicável

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 do plasma humano é de aproximadamente 85 % - 87 % (determinada *in vitro* para concentrações terapêuticas de ácido ibandrónico), pelo que o potencial para a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação é reduzido.

Biotransformação

Não há qualquer indício de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer no animal quer no ser humano.

Eliminação

O ácido ibandrónico é removido da circulação por meio de absorção óssea (estimada em 40 - 50 % em mulheres pós-menopáusicas), sendo o restante eliminado na forma inalterada pelo rim.

O intervalo de valores observados para a semivida aparente é amplo, sendo a semivida final aparente geralmente da ordem de 10 - 72 horas. Uma vez que os valores calculados dependem grandemente da duração do estudo, da dose utilizada e da sensibilidade do ensaio, é provável que a verdadeira semivida final seja substancialmente mais longa, tal como acontece com outros bifosfonatos. Os níveis plasmáticos iniciais descem rapidamente, atingindo 10 % do valor máximo no espaço de 3 e de 8 horas após administração intravenosa ou oral, respetivamente.

A depuração total do ácido ibandrónico é baixa e apresenta valores médios da ordem de 84 - 160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min em 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 aparente reflete a absorção por parte do osso.

A via de excreção parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos (ver secção 4.5). Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas nem induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Sexo

Os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

Raça

Não há indícios de qualquer diferença interétnica clinicamente relevante entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Os dados disponíveis sobre doentes de origem africana são limitados.

Doentes com compromisso renal

A depuração renal do ácido ibandrónico em doentes com diversos graus de compromisso renal está relacionada, de forma linear, com a depuração da creatinina (CL_{Cr}).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (CLcr igual ou superior a 30 ml/min).

Os indivíduos com compromisso renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min) a receber uma dose 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 e a depuração total do ácido ibandrónico foi de 44 ml/min. Em indivíduos com insuficiência renal grave a depuração total, renal e não renal, após administração intravenosa de 0,5 mg de ácido ibandrónico, diminuí em 67 %, 77 % e 50 %, respetivamente, mas não se registou qualquer diminuição na tolerabilidade associada ao aumento da exposição. Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda o uso de ácido ibandrónico em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2 e secção 4.4). Os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico em doentes com doença renal terminal foram avaliados apenas num pequeno número de doentes controladas por hemodiálise, pelo que se desconhecem os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico nas doentes não submetidas a hemodiálise. Devido aos poucos dados disponíveis, o ácido ibandrónico não deverá ser utilizado em doentes com doença renal terminal.

Doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2)

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com compromisso hepático. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, que não é metabolizado, sendo eliminado do plasma por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População idosa (ver secção 4.2)

Numa análise multivariada, a idade não foi identificada como sendo um fator independente para qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, a função renal é o único fator a ser tido em consideração (ver ponto relativo a compromisso renal).

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de ácido ibandrónico em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos tóxicos no cão, por ex. sinais de lesão renal, apenas para exposições consideradas bastante superiores à exposição máxima humana, o que indica pouca relevância na utilização clínica.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

Não se observou qualquer indício de potencial carcinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram evidência de atividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade reprodutiva

Não se realizaram estudos específicos para o regime de administração de 3 em 3 meses. Nos estudos feitos com a administração intravenosa diária não houve evidência de efeito tóxico direto no feto nem de efeito teratogénico do ácido ibandrónico em ratos e coelhos. O aumento de peso corporal foi menor nas crias F1 de ratos. Nos estudos de reprodução efetuados 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 efetuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozoides 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. Outras reações adversas do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva, realizados no rato, foram as observadas com a classe dos bifosfonatos em geral. Estas reações incluem uma diminuição do número de

implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia) e um aumento nas alterações viscerais (síndrome uretero-renal pélvico).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido acético, glacial
Acetato de sódio tri-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Ácido ibandronico solução injetável não pode ser misturado com soluções contendo cálcio ou outros medicamentos administrados por via intravenosa.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias de vidro incolor, o êmbolo de borracha cinzenta e a cápsula de fecho sem rosca, contendo 3 ml de solução injetável.

Embalagens com 1 seringa pré-cheia e 1 agulha para injeção ou 4 seringas pré-cheias e 4 agulhas para injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Sempre que o medicamento seja administrado por intermédio de uma linha de perfusão i.v. existente, a solução de perfusão deverá restringir-se a solução salina isotónica ou a solução de glucose 50 mg/ml (5 %). Isto também se aplica às soluções utilizadas para lavagem da “butterfly” e outros dispositivos.

A solução injetável não utilizada, a seringa e a agulha para injeção devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

Os pontos seguintes devem ser criteriosamente seguidos em relação à utilização e eliminação de seringas e outros objetos cortantes:

- As seringas e agulhas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas usadas num contentor para objetos cortantes (contentor descartável resistente à perfuração).
- Manter esse contentor fora do alcance das crianças.
- Deve-se evitar colocar os contentores para objetos cortantes usados no lixo doméstico.
- Elimine o contentor completo de acordo com os requisitos locais ou de acordo com as instruções dum profissional de saúde.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/

Data da primeira autorização: 19 novembro 2012
Data da última renovação: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://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 do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg e 6 mg concentrado para solução para perfusão (para indicações oncológicas)

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

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável (para indicações de osteoporose)

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidas 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/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM deve assegurar a implementação de um cartão de alerta do doente referente à osteonecrose da mandíbula.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico

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

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis (2 mg/2 ml)

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**

EXP
Consultar o folheto informativo para o prazo de validade após diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/12/798/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado estéril
ácido ibandrónico
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 mg/2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solução para perfusão
ácido ibandrónico

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

Cada frasco para injetáveis contém 6 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis (6 mg/6 ml)
5 frascos para injetáveis (6 mg/6 ml)
10 frascos para injetáveis (6 mg/6 ml)

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**

EXP
Consultar o folheto informativo para o prazo de validade após diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado estéril
ácido ibandrónico
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 mg/6 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – 1 SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Ácido ibandrónico

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

Uma seringa pré-cheia de 3 ml de solução contém 3 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, ácido acético, glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 seringa pré-cheia + 1 agulha para injeção

4 seringas pré-cheias + 4 agulhas para injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Só para via intravenosa.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/03/265/005 1 seringa pré-cheia
EU/1/03/265/006 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável
Ácido ibandrónico
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solução para perfusão Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solução para perfusão ácido ibandrónico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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.

O que contém este folheto

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

1. O que é Ácido Ibandrónico Accord e para que é utilizado

Ácido Ibandrónico Accord contém a substância ativa ácido ibandrónico. Este pertence a um grupo de medicamentos designados por bifosfonatos.

Ácido Ibandrónico Accord é utilizado para 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 (fraturas).
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia.

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

Ácido Ibandrónico Accord atua 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 Ácido Ibandrónico Accord

Não receba Ácido Ibandrónico Accord

- se tiver alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver, ou alguma vez tiver tido, 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 Ácido Ibandrónico Accord.

Advertências e precauções

Foi notificado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso da mandíbula) na experiência pós-comercialização, em doentes medicados com ácido ibandrónico para indicações relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após interrupção do tratamento.

É importante tentar impedir o desenvolvimento de ONM visto ser uma afeção dolorosa que pode ser difícil de tratar. Para reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, deverá tomar algumas precauções.

Antes de ser tratado, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tem quaisquer problemas na boca ou dentes como mau estado de saúde dos dentes, doença das gengivas ou tem planeada uma extração dentária.
- não é submetido a cuidados dentários regulares ou não fez um exame aos dentes há bastante tempo
- é fumador (porque pode aumentar o risco de problemas de dentes)
- foi tratado anteriormente com um bifosfonato (utilizado para tratar ou impedir doenças dos ossos)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou a dexametasona)
- tem um cancro.

O seu médico pode pedir-lhe que faça um exame aos dentes antes de iniciar o tratamento com o ácido ibandronico.

Durante o seu tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovar regularmente os dentes) e fazer exames regulares aos dentes. Se usar dentaduras deverá certificar-se de que estas estão bem ajustadas. Se estiver a fazer um tratamento dentário ou vai ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o médico sobre o seu tratamento dentário e informe o dentista de que está a ser tratado com ácido ibandronico.

Contacte imediatamente o seu médico e dentista se tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como dentes a abanar, dor ou inchaço, feridas que não cicatrizam ou secreção de feridas, porque estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Também foram notificadas fraturas atípicas de ossos longos, como do antebraço (cúbito) e da canela (tíbia), em doentes a receber tratamento prolongado com ibandronato. Estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na área da fratura antes de apresentarem uma fratura completa.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Ácido Ibandronico Accord:

- se tiver alergia (hipersensibilidade) 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 seu médico recomendou que limite a sua ingestão diária de líquidos

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

Se tiver qualquer um dos seguintes sintomas, 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 na pele, náuseas e vômitos, deve imediatamente prevenir o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Ácido Ibandronico Accord não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Ácido Ibandronico Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Ácido Ibandronico Accord pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Ácido Ibandronico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord podem ambos diminuir os níveis de cálcio no sangue.

Gravidez e aleitamento

Não receba Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord 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.

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

3. Como receber Ácido Ibandrónico Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Receber este medicamento

- Ácido Ibandrónico Accord é geralmente administrado por um médico ou outro pessoal médico que tenha experiência no tratamento do cancro.
- é administrado por perfusão na veia.

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

Que quantidade receber

A dose de Ácido Ibandrónico Accord 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 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 mg ou de 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.
- Informe o seu médico se tem dor de ouvidos, corrimento do ouvido e/ou uma infecção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- 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

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 de estômago e no abdómen, indigestão, enjoos, vômitos ou diarreia
- níveis baixos de cálcio ou de fosfato no sangue
- alterações dos resultados das análises ao sangue, tais como gama-GT ou creatinina
- um problema do ritmo do coração designado por “bloqueio de ramo”
- dor nos ossos ou nos músculos
- dor de cabeça, tonturas ou fraqueza
- sede, dor de garganta, alterações no paladar
- pernas ou pés inchados
- dor nas articulações, artrite ou outros problemas nas articulações
- problemas na glândula paratiroide
- nódulos negros
- infeções
- um problema dos olhos, designado por “cataratas”
- problemas de pele
- problemas de dentes.

Pouco frequentes (podem afetar menos que 1 em 100 pessoas)

- tremores e calafrios
- diminuição excessiva da temperatura corporal (“hipotermia”)
- uma doença que afeta os vasos sanguíneos do cérebro, designada por “doença cerebrovascular” (trombose ou hemorragia no cérebro)
- problemas do coração e da circulação [incluindo palpitações, isquémia do miocárdio, hipertensão (tensão arterial elevada) e varizes],
- alterações nas células do sangue (“anemia”)
- nível elevado de fosfatase alcalina no sangue
- retenção de líquidos e inchaço (“linfedema”)
- líquido nos pulmões
- problemas de estômago como “gastroenterite” ou “gastrite”
- cálculos na vesícula biliar
- incapacidade de urinar, cistite (inflamação na bexiga)
- enxaqueca

- dor nos nervos, lesão da raiz de um nervo
- surdez
- aumento da sensibilidade ao som, sabor ou toque, ou alterações do olfato
- dificuldade em engolir
- feridas na boca, lábios inchados (“queilite”), sapinhos da boca
- comichão ou formiguelo na pele à volta da boca
- dor pélvica, corrimento, comichão ou dor na vagina
- crescimento da pele, designado de “neoplasia benigna da pele”
- perda de memória
- perturbação do sono, ansiedade, instabilidade emocional ou alterações de humor
- erupção na pele
- perda de cabelo
- dor ou lesão no local de injeção
- perda de peso
- quisto renal (saco cheio de fluido 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 Ácido Ibandrónico Accord

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após expirar o prazo de validade indicado na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Após a diluição

A estabilidade física e química em uso após diluição em cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5% foi demonstrada durante 36 horas a 25 °C e entre 2 °C e 8 °C (no frigorífico).

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada 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°C a 8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições de assépsia controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou que contém partículas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Ibandrónico Accord

- A substância ativa é o ácido ibandrónico.

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com 2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2 mg de ácido ibandrónico (correspondente a 2,25 mg de ibandronato de sódio mono-hidratado).

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 6 mg de ácido ibandrónico (correspondente a 6,75 mg de ibandronato de sódio mono-hidratado).

- Os outros ingredientes são o cloreto de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ácido Ibandrónico Accord e conteúdo da embalagem

Ácido Ibandrónico Accord é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Solução límpida e incolor.

É fornecido em frascos para injetáveis de vidro (tipo I) de 2 ml com uma rolha de borracha e selos de alumínio com cápsula de fecho de destacar.

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 2 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de concentrado. É fornecido em embalagens contendo 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis.

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://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 \geq 50 e <80 ml/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr \geq 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

Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord, 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 * \square 3 mmol/l ou \square 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 do cálcio sérico corrigido para a albumina sérica 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

Ácido Ibandrónico Accord 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 metástases 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 1-2 horas.

Nota:

De modo a evitar potenciais incompatibilidades, Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solução para perfusão só deve ser diluído com solução isotónica de cloreto de sódio ou com solução de glucose a 5%. Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord”).

Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solução para perfusão deve ser administrado por perfusão intravenosa. Deve ter-se o cuidado de assegurar que Ácido Ibandrónico Accord 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, Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord t 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

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia ácido ibandrónico

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 ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ácido Ibandrónico Accord e para que é utilizado

Ácido Ibandrónico Accord pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos. Contém a substância ativa ácido ibandrónico.

Ao interromper a perda óssea adicional e ao aumentar a massa óssea, Ácido Ibandrónico Accord pode reverter a perda de osso na maioria das mulheres que o toma, embora não sejam capazes de ver ou sentir a diferença. Ácido Ibandrónico Accord pode ajudar a diminuir as probabilidades de partir os ossos (fraturas). Esta redução de fraturas foi demonstrada na coluna vertebral, mas não na anca.

Ácido Ibandrónico Accord foi-lhe prescrito para tratamento da osteoporose pós-menopáusica, uma vez que apresenta um risco aumentado de fraturas. A osteoporose é uma diminuição da espessura e um enfraquecimento dos ossos, que é frequente nas mulheres pós-menopáusicas. Na menopausa, os ovários da mulher deixam de produzir estrogénio, uma hormona feminina, que contribui para manter a saúde do esqueleto. Quanto mais cedo a mulher atingir a menopausa, maior o risco de ocorrência de fraturas na osteoporose.

Outros fatores que podem contribuir para aumentar o risco de fraturas são:

- ingestão insuficiente de cálcio e de vitamina D na alimentação
- fumar cigarros ou beber álcool em excesso
- realizar pouca atividade física, como caminhar ou outro exercício que envolva o suporte do peso
- história familiar de osteoporose

Um estilo de vida saudável também contribui para que retire os maiores benefícios do tratamento. Isto inclui:

- fazer uma alimentação equilibrada, rica em cálcio e em vitamina D
- caminhar ou fazer outro tipo de exercício que envolva o suporte do peso
- não fumar; e não beber álcool em excesso

2. O que precisa de saber antes de receber Ácido Ibandrónico Accord

Não utilize Ácido Ibandrónico Accord

- **se tem, ou teve no passado, um baixo nível sanguíneo de cálcio.** Consulte o seu médico
- se tem alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Foi notificado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso da mandíbula) na experiência pós-comercialização, em doentes medicados com ácido ibandrónico para indicações relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após interrupção do tratamento.

É importante tentar impedir o desenvolvimento de ONM visto ser uma afeção dolorosa que pode ser difícil de tratar. Para reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, deverá tomar algumas precauções.

Também foram notificadas fraturas atípicas de ossos longos, como do antebraço (cúbito) e da canela (tíbia), em doentes a receber tratamento prolongado com ibandronato. Estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na área da fratura antes de apresentarem uma fratura completa.

Antes de ser tratado, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tem quaisquer problemas na boca ou dentes como mau estado de saúde dos dentes, doença das gengivas ou tem planeada uma extração dentária.
- não é submetido a cuidados dentários regulares ou não fez um exame aos dentes há bastante tempo
- é fumador (porque pode aumentar o risco de problemas de dentes)
- foi tratado anteriormente com um bifosfonato (utilizado para tratar ou impedir doenças dos ossos)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou a dexametasona)
- tem um cancro.

O seu médico pode pedir-lhe que faça um exame aos dentes antes de iniciar o tratamento com o ácido ibandrónico.

Durante o seu tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovar regularmente os dentes) e fazer exames regulares aos dentes. Se usar dentaduras deverá certificar-se de que estas estão bem ajustadas. Se estiver a fazer um tratamento dentário ou vai ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o médico sobre o seu tratamento dentário e informe o dentista de que está a ser tratado com ácido ibandrónico.

Contacte imediatamente o seu médico e dentista se tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como dentes a abanar, dor ou inchaço, feridas que não cicatrizam ou secreção de feridas, porque estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Alguns doentes têm que ter um cuidado especial quando utilizam Ácido Ibandrónico Accord. Fale com o seu médico antes de receber Ácido Ibandrónico Accord:

- Se tem ou teve alguma vez problemas de rins, insuficiência renal ou se alguma vez precisou de fazer diálise, ou se tem alguma outra doença que possa afetar os seus rins
- Se tem algum distúrbio do metabolismo mineral (como por exemplo carência em vitamina D).
- Deve tomar um suplemento de cálcio e vitamina D durante o tratamento com Ácido Ibandrónico Accord. Se não o conseguir fazer, deve informar o seu médico
- Se tem problemas de coração e o seu médico recomendou-lhe que limitasse a ingestão diária de líquidos.

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

Não dê Ácido Ibandrónico Accord a crianças nem a adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Ácido Ibandrónico Accord

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Ácido Ibandrónico Accord destina-se apenas a ser utilizado por mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres que ainda possam engravidar.

Não tome Ácido Ibandrónico Accord se está grávida 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 Ácido Ibandrónico Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

Ácido Ibandrónico Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose (3 ml), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Ácido Ibandrónico Accord

A dose recomendada de Ácido Ibandrónico Accord para a injeção intravenosa é de 3 mg (1 seringa pré-cheia) uma vez de 3 em 3 meses.

A administração deve ser feita na veia por um médico ou profissional de saúde qualificado/treinado. Não faça a administração a si próprio.

A solução injetável deve apenas ser administrada numa veia e não em nenhuma outra parte do corpo.

Continuar a receber Ácido Ibandrónico Accord

Para conseguir obter o máximo benefício do tratamento é importante continuar a receber as injeções de 3 em 3 meses durante o tempo que o médico lhe indicar. Ácido Ibandrónico Accord só pode tratar a osteoporose se continuar a fazer o tratamento, mesmo que não observe ou sinta nenhuma diferença. Depois de receber Ácido Ibandrónico Accord durante 5 anos, por favor aconselhe-se com o seu médico se deve continuar a receber Ácido Ibandrónico Accord.

Deve ainda tomar suplementos de cálcio e de vitamina D de acordo com as recomendações do seu médico.

Se utilizar mais Ácido Ibandrónico Accord do que deveria

Pode vir a apresentar níveis sanguíneos baixos de cálcio, fósforo ou magnésio. O seu médico pode tomar medidas para corrigir essas alterações e pode administrar-lhe uma injeção que contenha esses minerais.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ácido Ibandrónico Accord

Deve tentar conseguir marcar a administração da injeção seguinte logo que possível. Depois disso volte a receber as injeções de 3 em 3 meses, contando o tempo a partir da data da administração desta última injeção.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fale imediatamente com um enfermeiro ou um médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves – poderá precisar de tratamento médico urgente:

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- comichão, inchaço na face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar
- dor e inflamação persistente nos olhos (se prolongada)
- nova dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilhas. Pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura atípica do osso da coxa

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- dor ou feridas na boca ou maxilar. Pode estar com sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar)
- Informe o seu médico se tem dor de ouvidos, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- reação alérgica grave e potencialmente fatal (ver secção 2)
- reacções adversas na pele graves

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- dor de estômago (tal como gastrite) ou dor de barriga, indigestão, náusea, diarreia (fezes moles) ou obstipação
- dor nos músculos, articulações ou costas
- sensação de cansaço e exaustão
- sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo febre, tremuras e calafrios, sensação de mal estar, dor nos ossos e músculos e articulações doridos. Fale com um enfermeiro ou com um médico se algum efeito se tornar perturbador ou durar mais do que 2 dias
- erupção na pele

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

- inflamação de uma veia
- dor ou lesão no local de injeção
- dor nos ossos
- sentir-se fraco
- ataques de asma
- níveis baixos de cálcio no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- urticária

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 Ácido Ibandrónico Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na seringa, após “VAL” e “EXP”, respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

A pessoa que proceder à administração da injeção deverá rejeitar a porção não utilizada da solução e colocar a seringa e a agulha para injeção usadas num recipiente adequado para a eliminação segura.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Ibandrónico Accord

- Uma seringa pré-cheia de 3 ml de solução contém 3 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).
Cada ml de solução contém 1 mg de ácido ibandrónico.
- Os outros componentes são o cloreto de sódio, o ácido acético, o acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ácido Ibandrónico Accord e conteúdo da embalagem

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia é uma solução límpida e incolor. Cada seringa pré-cheia contém 3 ml de solução. Ácido Ibandrónico Accord está disponível em embalagens de 1 seringa pré-cheia e 1 agulha para injeção ou 4 seringas pré-cheias e 4 agulhas para injeção.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Este folheto foi revisto pela última vez em {data}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

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

Para mais informações consulte o resumo das características do medicamento.

Administração de Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia deve ser administrado por injeção intravenosa durante um período de 15-30 segundos.

A solução é irritante pelo que é importante a adesão estrita à administração por via intravenosa. Se, inadvertidamente, fizer a administração nos tecidos circundantes da veia, os doentes podem apresentar irritação local, dor e inflamação no local da administração.

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia **não pode** ser misturado com soluções que contenham cálcio (como a solução de lactato de Ringer ou heparina cálcica) ou outros medicamentos administrados por via intravenosa. Sempre que Ácido Ibandrónico Accord seja administrado por intermédio de uma linha de perfusão intravenosa existente, a solução de perfusão intravenosa deverá restringir-se à solução salina isotónica ou a solução de glucose 50 mg/ml (5 %).

Dose omitida

Se uma dose for omitida a injeção deve ser administrada logo que possível. Em seguida, as administrações devem ser marcadas de 3 em 3 meses, a contar da data desta última administração.

Sobredosagem

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Ácido Ibandrónico Accord.

Com base nos conhecimentos disponíveis sobre esta classe de compostos, a sobredosagem intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que podem originar parestesia. Nos casos graves pode ser necessária a perfusão intravenosa de doses apropriadas de gluconato de cálcio, de fosfato de potássio ou sódio e de sulfato de magnésio.

Recomendações gerais

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia, tal como acontece com outros bifosfonatos administrados por via intravenosa, pode originar uma diminuição transitória nos valores séricos do cálcio.

A hipocalcemia e outras alterações do metabolismo ósseo e mineral devem ser avaliadas e eficazmente controladas antes de se iniciar a terapêutica com Ácido Ibandrónico Accord. É importante que todos os doentes façam uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D. Todos os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D.

Durante o tratamento, os doentes com doenças concomitantes ou que estejam a utilizar outros medicamentos que tenham potencial para provocar efeitos indesejáveis a nível renal, devem ser examinados regularmente, em conformidade com as boas práticas médicas.

Qualquer solução injetável não utilizada, a seringa e a agulha para injeção devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.