ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de ácido ibandrónico (sob a forma sódica mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Comprimido revestido por película branco, em forma de cápsula, biconvexo, com a inscrição “50” num dos lados e plano no noutro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ácido Ibandrónico Teva 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.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ácido Ibandrónico Teva só deverá ser instituído por médicos com experiência no tratamento do cancro.

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

Populações especiais
Compromisso hepático
Não é necessário efetuar ajuste de dose (ver secção 5.2).

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) é recomendado o ajuste de dose para um comprimido revestido por película de dois em dois dias (ver secção 5.2).

Para os doentes com compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) a dose recomendada é de um comprimido revestido por película de 50 mg semanalmente. Ver, em cima, as instruções posológicas.

População idosa (> 65 anos)
Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Ácido Ibandrónico Teva em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração
Para utilização por via oral.

O Ácido Ibandrónico Teva deve ser tomado após o jejum noturno (de pelo menos 6 horas) e antes da primeira refeição ou bebida do dia. Medicamentos e suplementos (incluindo cálcio) devem igualmente ser evitados antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva. O jejum deve prosseguir por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido. A qualquer momento durante o tratamento com Ácido Ibandrónico Teva pode ser tomada água (ver secção 4.5).Não deve ser utilizada água com uma elevada concentração de cálcio. Caso exista preocupação relativamente a possíveis níveis elevados de cálcio na água da torneira (água dura), é aconselhado utilizar água engarrafada com um teor mineral reduzido.

- Os comprimidos de Ácido Ibandrónico Teva devem ser deglutidos inteiros com o auxílio de um copo de água (180 a 240 ml) estando o doente sentado ou em pé, em posição vertical.

- Os doentes não devem deitar-se durante a hora que se segue à toma de Ácido Ibandrónico Teva.

- Os doentes não devem mastigar, chupar ou esmagar o comprimido devido ao potencial para ulceração orofaríngea.

- A água é a única bebida que deve ser tomada com Ácido Ibandrónico Teva.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao ácido ibandrónico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipocalcemia
- Problemas no esófago os quais atrasam o esvaziamento esofágico tais como estenose ou acalasia.
- Incapacidade para manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 60 minutos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Irritação gastrointestinal
Os bifosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a estes possíveis efeitos irritantes e um potencial agravamento da doença subjacente, deverá ser tida precaução quando o Ácido Ibandrónico Teva é administrado a doentes com problemas gastrointestinais superiores ativos (por exemplo, o conhecido esófago de Barret, disfagia e outras doenças do esófago, gastrite, duodenite ou úlceras).

Reações adversas, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos mais graves e que requerem hospitalização, raramente com hemorragia ou seguidas por estenose esofágica ou perfuração, foram reportadas em doentes a receber tratamento com bifosfonatos por via oral. O risco de reações adversas esofágicas graves parece ser maior em doentes que não estejam em conformidade com as instruções de dosagem e/ou que continuaram a tomar bifosfonatos orais após desenvolverem sintomas sugestivos de irritação esofágica. Os doentes devem prestar especial atenção e serem capazes de cumprir as instruções de dosagem (ver secção 4.2).
Os médicos devem estar alerta para quaisquer sinais ou sintomas indicativos de uma possível reação esofágica, e os doentes devem ser instruídos no sentido de descontinuar o Ácido Ibandrónico Teva e procurar ajuda médica se desenvolverem disfagia, odinofagia, dor retro-esternal ou aparecimento ou agravamento de azia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fraturas atípicas do fémur
Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas 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 trocânter 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).

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

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

Excipientes
Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Interações com outros medicamentos
As interações metabólicas não se consideram prováveis dado que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 no ser humano e foi demonstrado que não induz o sistema hepático do citocromo P450 em ratos (ver secção 5.2). O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal e não passa por qualquer biotransformação.

Antagonistas H_2 ou outros medicamentos que aumentam o pH gástrico.
Nos voluntários saudáveis do sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas, a ranitidina administrada por via intravenosa originou um aumento de cerca de 20 % na biodisponibilidade do ácido ibandrónico (o que está dentro da variabilidade normal da biodisponibilidade do ácido ibandrónico), provavelmente resultante da diminuição da acidez gástrica. No entanto, não é necessário ajuste posológico quando Ácido Ibandrónico Teva é administrado com antagonistas dos recetores-H_2 ou com outros medicamentos que aumentem o pH gástrico.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados adequados da utilização de ácido ibandrónico na mulher grávida. 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 Teva 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 Teva 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 nos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos e nas reações adversas notificadas, espera-se que os efeitos de Acido Ibandrónico Teva sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

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, irritação gastrointestinal e inflamação ocular (ver o parágrafo "Descrição de reações adversas selecionadas" e secção 4.4). O tratamento foi mais frequentemente associado a uma diminuição do cálcio sérico para níveis abaixo do intervalo normal (hipocalcemia), seguida de dispepsia.

Tabela de lista de reações adversas
A Tabela 1 enumera as reações adversas dos 2 estudos pivot de fase III (Prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da mama e metástases ósseas: 286 doentes tratados com ácido ibandrónico 50 mg administrados por via oral), e da experiência após introdução no mercado.

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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 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 reportadas para a administração oral de Ácido Ibandrónico

Classe de sistema de órgão	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**	**Muito raros**	**Desconhecido**
Doenças do sangue e sistema linfático			Anemia			
Doenças do sistema imunitário					Hipersensibilidade†, broncoespasmo†, angioedema†, Reação/choque anafilático†*	Exacerbação da asma
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocalcemia*				
Doenças do sistema nervoso			Parestesia, disgeusia (alteração do paladar)			
Afeções oculares				Inflamação ocular†*		
Doenças gastrointestinais		Esofagite, dor abdominal, dispepsia, náuseas	Hemorragia, úlcera duodenal, gastrite, disfagia, boca seca			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Fraturas femorais atípicas, subtrocantéricas e da diáfise†	Osteonecrose da mandíbula*, osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de	Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fémur

					classe aos bifosfonatos)†	
Doenças renais e urinárias			Azotemia (uremia)			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia	Dor torácica, síndrome gripal, mal estar, dor			
Exames complementares de diagnóstico			Aumento sérico da hormona da paratireoide			

*Ver informação adicional abaixo
†Identificado na experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia
A diminuição da excreção renal de cálcio pode ser acompanhada por uma queda dos níveis séricos de fósforo não necessitando de medidas terapêuticas. O nível sérico de cálcio pode diminuir para valores hipocalcémicos.

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

Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas
Embora de fisiopatologia incerta, evidências de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantéricas 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 subtrocantéricas 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/choque anafilático
Foram notificados casos de reação/choque anafilático, incluindo eventos 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 Teva. No entanto, a sobredosagem por via oral pode dar origem a acontecimentos adversos no trato gastrointestinal superior tais como indisposição gástrica, azia, esofagite, gastrite ou úlcera. Deve

administrar-se leite ou antiácidos para que se liguem ao Ácido Ibandrónico Teva. Devido ao risco de ocorrência de irritação esofágica, não se deve induzir o vómito e o doente deve permanecer numa posição vertical.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no osso, bifosfonatos, código ATC: M05-BA06

O ácido ibandrónico pertence a um grupo de compostos designados por bifosfonatos, que atuam especificamente no osso. A sua ação seletiva no tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade dos bifosfonatos para os minerais ósseos. Os bifosfonatos atuam inibindo a atividade osteoclástica, embora o mecanismo exato ainda não esteja claro.

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

Com doses consideravelmente superiores às doses farmacologicamente eficazes, o ácido ibandrónico não teve qualquer efeito na mineralização óssea.

A reabsorção óssea associada ao cancro, caracteriza-se por uma excessiva reabsorção óssea que não é compensada pela correspondente formação de osso. O ácido ibandrónico inibe seletivamente a atividade osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea e, deste modo, reduzindo as complicações ósseas, resultantes do cancro.

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

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

Critérios principais de eficácia (primary endpoints)
O principal critério de eficácia dos ensaios 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 subcomponentes:

- 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 que a ocorrência de uma ou mais complicações no espaço de 12 semanas poderem estar relacionadas. Por conseguinte, e para efeitos da análise dos resultados, as complicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez, em qualquer período de 12 semanas. O conjunto dos dados obtidos nestes estudos demonstrou a existência de uma vantagem significativa para o ácido ibandrónico 50 mg, por via oral, relativamente ao placebo, na diminuição dos SRE medidos pela SMPR (p=0,041). Verificou-se ainda uma diminuição de 38 % no risco de desenvolvimento de um SRE em doentes tratados com Ácido Ibandrónico Teva,

comparativamente com o observado para o placebo (risco relativo 0,62 , p=0,003). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

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

	Todas as complicações ósseas (SREs)		
	Placebo n=277	Ácido ibandrónico 50 mg n=287	Valor de p
SMPR (por doente ano)	1,15	0,99	p=0,041
Risco relativo de SRE	-	0,62	p=0,003

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

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

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

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

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)
A segurança e eficácia de Ácido Ibandrónico Teva em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A absorção do ácido ibandrónico na porção superior do trato gastrointestinal, após administração oral, é rápida. As concentrações plasmáticas máximas observadas foram alcançadas em 0,5 a 2 horas (1 hora, em média), em jejum, e a biodisponibilidade absoluta foi de cerca de 0,6 %. A extensão da absorção diminui quando o ácido ibandrónico é administrado juntamente com alimentos ou bebidas (exceto água). A biodisponibilidade diminui em cerca de 90% quando o ácido ibandrónico é administrado com um pequeno almoço convencional, comparativamente com a que se verifica com os indivíduos em jejum. Quando ingerido 30 minutos antes de uma refeição, a diminuição da

biodisponibilidade é aproximadamente de 30 %. Não se verifica uma diminuição significativa na biodisponibilidade desde que o ácido ibandrónico seja tomado 60 minutos antes de uma refeição.

A biodisponibilidade diminuiu aproximadamente 75% quando os comprimidos de ácido ibandrónico foram administrados 2 horas após uma refeição convencional. Por conseguinte, recomenda-se que os comprimidos sejam ingeridos depois do jejum noturno (no mínimo de 6 horas) e que o doente continue em jejum durante pelo menos mais 30 minutos após a ingestão da dose (ver secção 4.2).

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

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

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

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.

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

A via secretora da eliminação renal não parece incluir sistemas ácidos ou alcalinos conhecidos de transporte envolvidos na excreção de outras substâncias ativas. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 no ser humano e não induz o sistema hepático do citocromo P450 em ratos.

Farmacocinética em populações especiais

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

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

Doentes com compromisso renal
A exposição ao ácido ibandrónico em doentes com vários graus de compromisso renal está relacionada com a depuração da creatinina (CLcr). Os sujeitos com compromisso renal grave (CLcr ≤ 30 ml/min) a receberem por administração oral 10 mg de ácido ibandrónico diariamente durante 21 dias, tiveram 2-3 vezes concentrações plasmáticas superiores do que os sujeitos com função renal normal (CLcr ≥80 mL/min).

A depuração total do ácido ibandrónico foi reduzida para 44 ml/min nos indivíduos com compromisso renal grave comparado com 129 mL/min nos indivíduos com função renal normal. Não é necessário ajuste posológico para os doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr ≥50 and <80 mL/min). Para os doentes com compromisso renal moderado (CLcr ≥30 and <50 mL/min) ou compromisso renal grave (CLcr <30 mL/min) é recomendado um ajuste da dose (ver Secção 4.2).

Doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2)
Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com insuficiência hepática. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, uma vez que este não é metabolizado, mas sim eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática. Além disso, uma vez que a ligação do ácido ibandrónico às proteínas é de aproximadamente 87 %, para concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia na doença hepática grave conduza a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

Idosos (ver secção 4.2)
Numa análise multivariada, a idade não se comportou como um fator independente para 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 secção relativa ao compromisso renal).

População pediátrica (ver secções 4.2 e 5.1)
Não existem dados sobre a utilização de ácido ibandrónico 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 considerados suficientemente superiores à exposição máxima humana, o que indica pouca relevância para a utilização clínica. Tal como acontece com outros bifosfonatos, o rim foi identificado como o principal órgão alvo da toxicidade sistémica.

Mutagenicidade/Carcinogenicidade:
Não se observaram indícios de potencial carcinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram evidência de atividade genética para o ácido ibandrónico.

Toxicidade reprodutiva:
Não se observaram indícios de toxicidade fetal ou efeitos teratogénicos, diretos, para o ácido ibandrónico, em ratos e coelhos tratados por via oral ou 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, efetuados 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 uretero-renal pélvico) e anomalias na dentição das crias da geração F1, no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Celulose, microcristalina
Povidona K-30
Crospovidona (tipo A)
Sílica coloidal anidra

Ácido esteárico

Revestimento do comprimido:
Opadry branco YS-1-7003:
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose
Macrogol 400
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de cartão com blisters de PVC/Aclar/PVC-Alumínio de 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/10/642/001	28 comprimidos revestidos por película em PVC/Aclar/PVC – Blisters de Alumínio, em embalagens de cartão
EU/1/10/642/002	84 comprimidos revestidos por película em PVC/Aclar/PVC – Blisters de Alumínio, em embalagens de cartão

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

Data da primeira autorização: 17 setembro 2010.
Data da última renovação: 25 de junho de 2015

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/

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ácido ibandrónico (na forma sódica mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Comprimido revestido por película, branco, em forma de cápsula, biconvexo, com a inscrição “I150” num dos lados e plano no noutro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Posologia:
A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de 150 mg uma vez por mês. O comprimido deverá ser tomado de preferência sempre no mesmo dia de cada mês.

Ácido Ibandrónico Teva deve ser tomado após o jejum noturno (de pelo menos 6 horas) e 1 hora antes da ingestão da primeira refeição ou bebida (se esta não for água) do dia (ver secção 4.5) ou de qualquer outro medicamento ou suplemento (incluindo cálcio), administrado por via oral.

No caso de omissão de uma dose, os doentes devem ser instruídos a tomar um comprimido de Ácido Ibandrónico Teva 150 mg na manhã seguinte do dia em que se lembrarem, exceto se a dose seguinte estiver programada para daí a menos de 7 dias. Posteriormente, os doentes devem voltar a tomar o comprimido uma vez por mês, na data originalmente estabelecida para a administração.
Se a dose seguinte estiver programada para um dos 7 dias seguintes, os doentes deverão aguardar até ao dia originalmente estabelecido para a administração da dose seguinte e depois continuar a tomar o comprimido uma vez por mês, tal como anteriormente. Os doentes não devem tomar dois comprimidos na mesma semana.

Se a ingestão diária de cálcio e/ou de vitamina D for inadequada, os doentes devem tomar um suplemento (ver secção 4.4 e secção 4.5).

A duração ideal do tratamento com bisfosfonatos para a osteoporose não foi estabelecida. A necessidade de tratamento continuado deve ser reavaliada periodicamente com base nos benefícios e potenciais riscos de Ácido Ibandrónico Teva caso a caso para cada doente, particularmente após 5 anos ou mais de utilização.

Populações especiais
Compromisso renal
Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda Ácido Ibandrónico Teva a doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada em que a depuração de creatinina seja igual ou superior a 30 ml/min).

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 de Ácido Ibandrónico Teva em crianças com idade inferior a 18 anos e Ácido Ibandrónico Teva não foi estudado nesta população (ver secção 5.1 e secção 5.2).

Modo de administração:
Para utilização por via oral.

- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com o auxílio de um copo de água (180 a 240 ml) estando o doente sentado ou em pé, em posição vertical. Não deve ser utilizada água com uma elevada concentração de cálcio. Caso exista preocupação relativamente a possíveis níveis elevados de cálcio na água da torneira (água dura), é aconselhado utilizar água engarrafada com um teor mineral reduzido.
- Os doentes não devem deitar-se durante a hora que se segue à toma de Ácido Ibandrónico Teva.
- A água é a única bebida que deve ser tomada com Ácido Ibandrónico Teva.
- Os doentes não devem mastigar ou sugar o comprimido devido ao potencial para ulceração orofaríngea.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao ácido ibandrónico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipocalcemia.
- Problemas no esófago os quais atrasam o esvaziamento esofágico tais como estenose ou acalasia.
- Incapacidade para manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 60 minutos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipocalcemia
A hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início da terapêutica com Ácido Ibandrónico Teva. Também deve ser eficazmente tratado qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral. É importante, em todos os doentes, uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Irritação gastrointestinal
Os bifosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a estes possíveis efeitos irritantes e a um potencial agravamento da doença subjacente, deverá ser tida precaução quando o Ácido Ibandrónico Teva é administrado a doentes com problemas gastrointestinais superiores ativos (por exemplo, o conhecido esófago de Barret, disfagia e outras doenças do esófago, gastrite, duodenite ou úlceras).
Reações adversas, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos mais graves e que requerem hospitalização, raramente com hemorragia ou seguidas por estenose esofágica ou perfuração, foram reportadas em doentes a receber tratamento com bifosfonatos por via oral. O risco de reações adversas esofágicas graves parece ser maior em doentes que não estejam em conformidade com as instruções de dosagem e/ou que continuaram a tomar bifosfonatos orais após

desenvolverem sintomas sugestivos de irritação esofágica. Os doentes devem prestar especial atenção e serem capazes de cumprir as instruções de dose (ver secção 4.2).
Os médicos devem estar alerta para quaisquer sinais ou sintomas indicativos de uma possível reação esofágica, e os doentes devem ser instruídos no sentido de descontinuar o Ácido Ibandrónico Teva e procurar ajuda médica se desenvolverem disfagia, odinofagia, dor retro-esternal ou aparecimento ou agravamento de azia.

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

Deve ter-se precaução durante a administração concomitante de Ácido Ibandrónico Teva com AINEs, uma vez que quer os bifosfonatos quer os medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroides estão associados a irritação gastrointestinal.

Osteonecrose da mandíbula
Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com Ácido Ibandrónico Teva para a osteoporose (ver secção 4.8).

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

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

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

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

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

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

Fraturas atípicas do fémur
Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas 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 trocânter 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).

Compromisso renal
Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda Ácido Ibandrónico Teva a doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 5.2).

Excipientes
Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamento-alimento
De um modo geral, a biodisponibilidade oral do ácido ibandrónico diminui na presença de alimentos. Em particular, os produtos contendo cálcio, incluindo o leite, e outros catiões polivalentes (tais como alumínio, magnésio ou ferro), poderão interferir com a absorção de Ácido Ibandrónico Teva, o que é consistente com os resultados obtidos nos estudos em animais. Assim, os doentes devem estar em jejum noturno (pelo menos 6 horas) antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva e assim devem continuar durante mais 1 hora após a sua ingestão (ver secção 4.2).

Interações com outros medicamentos
As interações metabólicas não se consideram prováveis dado que o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 no ser humano e foi demonstrado que não induz o sistema hepático do citocromo P450 em ratos (ver secção 5.2).O ácido ibandrónico é eliminado apenas por excreção renal e não passa por qualquer biotransformação.

Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos orais que contêm catiões multivalentes
Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos administrados por via oral contendo catiões polivalentes (tais como alumínio, magnésio ou ferro), poderão interferir com a absorção de Ácido Ibandrónico Teva. Assim, os doentes não devem tomar nenhum outro medicamento por via oral, pelo menos nas 6 horas anteriores à toma de Ácido Ibandrónico Teva e até 1 hora após a sua toma.

Ácido acetilsalicílico e AINEs

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

Bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de protões
Dos mais de 1500 doentes participantes no estudo BM 16549, comparando a administração mensal com a administração diária de ácido ibandrónico, 14 % e 18 % utilizavam bloqueadores da histamina (H2) ou inibidores da bomba de protões após um ano e dois anos respetivamente. Entre estes doentes, a incidência de acontecimentos do trato gastrointestinal superior nos doentes tratados com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês foi semelhante à observada entre os doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas, a administração intravenosa de ranitidina provocou um aumento da biodisponibilidade do ácido ibandrónico de cerca de 20 %, provavelmente em resultado da diminuição da acidez gástrica. No entanto, uma vez que este aumento se encontra dentro da variabilidade normal da biodisponibilidade do ácido ibandrónico, não se considera necessário o ajuste da dose quando o Ácido Ibandrónico Teva é administrado com antagonistas dos recetores H2 ou outros fármacos que aumentem o pH gástrico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Ácido Ibandrónico Teva 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 ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram alguma toxicidade ao nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Ácido Ibandrónico Teva 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 Teva 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 nos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos e nas reações adversas notificadas, espera-se que os efeitos de Acido Ibandrónico Teva sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

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, irritação gastrointestinal, inflamação ocular (ver parágrafo “Descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).

As reações adversas notificadas com maior frequência são artralgia e sintomas de tipo gripal. Estes sintomas são tipicamente associados à primeira dose, geralmente de curta duração, de intensidade

ligeira ou moderada e, habitualmente, desaparecem durante a continuação do tratamento sem necessidade de medidas terapêuticas (ver o parágrafo «Doença de tipo gripal»).

Tabela de lista 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 (MF 4411).

Num estudo com duração de dois anos, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (BM 16549), a segurança global de ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês e de ácido ibandrónico 2,5 mg uma vez por dia, foi semelhante. A proporção total de doentes que teve uma reação adversa foi de 22,7 % e 25,0 % para o ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês, após um ano e dois anos, respetivamente. Na maioria dos casos essas reações não conduziram 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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 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 que ocorreram em mulheres pós-menopáusicas tratadas com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês ou com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, nos estudos de fase III, BM 16549 e MF 4411 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/choque anafilático *†	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hipocalcemia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas			
Afeções oculares			Inflamação ocular*†		
Doenças gastrointestinais*	Esofagite, Gastrite, Afeção de refluxo gastroesofágico, Dispepsia, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas	Esofagite incluindo ulcerações ou apertos esofágicos e disfagia, Vómito, Flatulência	Duodenite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea		Angioedema, Edema facial, Urticária	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme †,	

				Dermatite bolhosa†	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Mialgia, Dor musculosquelética, Cãimbra muscular, Rigidez musculosquelética	Dorsalgia	Fraturas femorais atípicas, subtrocantéricas e da diáfise†	Osteonecrose da mandíbula *†, osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)†	Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fémur
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Estado gripal*	Fadiga			

*Ver informação adicional abaixo
†Identificado na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais
No estudo de tratamento mensal, foram incluídos doentes com antecedentes de doença gastrointestinal, incluindo doentes com úlcera gástrica sem episódios recentes de hemorragia ou de hospitalização, e doentes com dispepsia ou refluxo controladas com medicação. Para estes doentes não se observaram diferenças na incidência de acontecimentos adversos do trato gastrointestinal superior entre o regime de tratamento com 150 mg uma vez por mês, e o regime de tratamento com 2,5 mg diários.

Doença de tipo gripal
A doença de tipo gripal inclui eventos notificados como reação de fase aguda ou sintomas incluindo mialgia, artralgia, febre, arrepios, fadiga, náuseas, perda de apetite ou dor óssea.

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

Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas
Embora de fisiopatologia incerta, evidências de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantéricas 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 subtrocantéricas 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/choque anafilático
Foram notificados casos de reação/choque anafilático, incluindo eventos 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 Teva.
No entanto, com base no conhecimento desta classe de fármacos, a sobredosagem por via oral pode resultar em reações adversas do trato gastrointestinal superior (tais como indisposição gástrica, dispepsia, esofagite, gastrite ou úlcera) ou hipocalcemia. Deve administrar-se leite ou antiácidos para se ligarem ao Ácido Ibandrónico Teva, e qualquer reação adversa que surja deve ser tratada sintomaticamente. Devido ao risco de irritação esofágica, não se deve induzir o vómito e o doente deve permanecer em posição vertical.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no osso, bifosfonatos, código ATC: M05-BA06

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 retinoides, 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, tanto diária como intermitente (com intervalos prolongados sem medicação) no rato, cão e macaco esteve associada à formação de novo tecido ósseo de qualidade normal e de resistência mecânica idêntica ou aumentada, mesmo com doses tóxicas. No ser humano, a eficácia da administração tanto diária como intermitente de ácido ibandrónico, com um intervalo sem tratamento de 9-10 semanas, foi confirmada num ensaio clínico (MF 4411), no qual o ácido ibandrónico demonstrou possuir 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 do tipo I (NTX).

Num estudo de bioequivalência de fase I, realizado em 72 mulheres pós-menopáusicas em tratamento com 150 mg por via oral, de 28 em 28 dias, num total de 4 doses, a inibição do CTX sérico após a primeira dose foi logo observada 24 horas após a administração (inibição mediana de 28 %), com uma inibição mediana máxima (69 %) observada 6 dias depois. Após a terceira e a quarta dose, a inibição

mediana máxima, 6 dias depois da administração foi de 74 %, com diminuição para uma inibição mediana de 56 % observada 28 dias depois da quarta dose. Se não houver administrações posteriores, verifica-se uma perda da supressão dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea.

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 Teva 150 mg uma vez por mês

Densidade mineral óssea (DMO)
Num estudo clínico multicêntrico (BM 16549) com duração de dois anos, em regime de dupla ocultação, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (DMO da coluna lombar com índice T inferior a -2,5 desvios padrão na linha de base), Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês revelou ser pelo menos tão eficaz como ácido ibandrónico 2,5 mg diários no aumento da DMO. Isto foi demonstrado quer na análise primária do objetivo a um ano quer na análise confirmatória do objetivo a dois anos (Tabela 2).

Tabela 2: Variação 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 16549.

	Dados de um ano no estudo BM 16549		Dados de dois anos no estudo BM 16549	
Variação média relativa à linha de base % [IC 95 %]	Ácido Ibandrónico 2,5 mg diários (N=318)	Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês (N=320)	Ácido Ibandrónico 2,5 mg diários (N=294)	Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês (N=291)
DMO da coluna lombar L2-L4	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
DMO da anca total	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
DMO do colo do fémur	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
DMO do trocânter	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Além disso, Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês demonstrou ser superior a ácido ibandrónico 2,5 mg diários relativamente ao aumento da DMO da coluna lombar numa análise prospetivamente planeada há um ano, p=0,002 e a dois anos, p<0,001.

Ao fim de um ano (análise primária), 91,3 % (p=0,005) dos doentes tratados com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês apresentaram uma DMO da coluna lombar superior ou igual ao valor na linha de base (respondedores DMO), comparativamente com 84,0 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários. Ao fim de dois anos, 93,5 % (p=0,004) e 86,4 % dos doentes tratados com Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandrónico 2,5 mg diários, respetivamente, responderam ao tratamento.

Relativamente à DMO da anca total, 90,0 % (p < 0,001) dos doentes tratados com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês e 76,7 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários apresentaram uma DMO da anca total superior ou igual ao valor na linha de base ao fim de um ano. Ao fim de dois anos, 93,4 % (p<0,001) dos doentes tratados com Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês e 78,4 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários apresentaram uma DMO da anca total superior ou igual ao valor na linha de base.

Quando é considerado um critério mais rigoroso, em que se associa a DMO da coluna lombar com a da totalidade da anca, 83,9 % ($p < 0,001$) e 65,7 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandrónico 2,5 mg diários, respetivamente, responderam ao tratamento ao fim de um ano. Ao fim de dois anos, 87,1 % ($p<0,001$) e 70,5 % dos doentes cumpriram este critério no braço de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários respetivamente.

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea
Observaram-se diminuições clinicamente significativas nos níveis séricos do CTX em todas as ocasiões em que se procedeu à determinação, i.e. nos meses 3, 6, 12 e 24. Após um ano (análise primária) a variação mediana relativamente à linha de base foi de – 76 % para ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês e de – 67 % para ácido ibandrónico 2,5 mg diários. Ao fim de dois anos a variação mediana relativa foi de – 68 % e – 62 %, nos braços de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários, respetivamente.

Ao fim de um ano, 83,5 % ($p=0,006$) dos doentes tratados com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês e 73,9 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários foram identificados como doentes que responderam à terapêutica (resposta definida como uma diminuição ≥ 50 % relativamente à linha de base). Ao fim de dois anos, 78,7 % ($p=0,002$) e 65,6 % dos doentes foram identificados como doentes que responderam à terapêutica, nos braços de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários respetivamente.

Com base nos resultados do estudo BM 16549, espera-se que ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas como ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Ácido ibandrónico 2,5 mg por dia

Demonstrou-se uma diminuição, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais radiográficas (por critérios morfométricos) e fraturas clínicas, num estudo de fraturas (MF 4411), com duração de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (tabela 3). Neste estudo, o ácido ibandrónico foi avaliado em doses orais de 2,5 mg diários e 20 mg intermitentemente como regime exploratório. O ácido ibandrónico 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 de 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. Todos os doentes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia. A eficácia foi avaliada em 2928 doentes. O ácido ibandrónico 2,5 mg diários mostrou 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 antifractura 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 % ($p=0,011$). 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 MF 4411 de fraturas com 3 anos de duração, (%, IC de 95 %)

	Placebo (N=974)	Ácido Ibandrónico 2,5 mg (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 relativa à linha de base, ao fim de 3anos	1.26 % (0.8, 1.7)	6.54 % (6.1, 7.0)
DMO da anca total – variação média relativa à linha de base, 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 subpopulação de doentes que apresentavam um índice T da DMO da coluna lombar inferior a –2,5 relativamente à linha de base. A redução do risco de fraturas vertebrais foi muito consistente com o observado na população total.

Tabela 4: Resultados nos doentes com índice T da DMO da coluna lombar inferior a -2,5 na linha de base, no estudo MF 4411 de fraturas com 3 anos de duração, (%, IC de 95 %)

	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 relativa à linha de base, ao fim de 3 anos	1.13 % (0.6, 1.7)	7.01 % (6.5, 7.6)
DMO da anca total – variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos	-0.70 % (-1.1, -0.2)	3.59 % (3.1, 4.1)

Na população total de doentes do estudo MF 4411, não foi observada redução nas fraturas não vertebrais. No entanto, o ácido ibandrónico diário pareceu ser efetivo na subpopulação 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 com 2,5 mg 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 o observado com placebo foi de 5,3 % e de 6,5 % comparativamente à linha de base. O aumento da DMO na anca, comparativamente à linha de base, 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.
Observou-se uma diminuição com significado clínico, de 50 % dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea, logo 1 mês após o início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg.
Após a descontinuação do tratamento, verifica-se uma reversão para os valores patológicos de elevada reabsorção óssea, anteriores ao tratamento e associados à osteoporose pós-menopausa.

A análise histológica das biopsias ósseas, após dois e três anos de tratamento de mulheres pós-menopáusicas, mostrou osso de qualidade normal, sem indícios de distúrbios da mineralização.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.2)
O 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.

Absorção
A absorção do ácido ibandrónico no trato gastrointestinal superior é rápida após administração oral e a concentração plasmática aumenta de uma forma proporcional à dose, até aos 50 mg de dose ingerida. Acima desta dose observam-se aumentos superiores aos aumentos proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima observada foi alcançada em 0,5 a 2 horas (mediana 1 hora) em jejum e a biodisponibilidade absoluta foi de cerca de 0,6 %. A extensão da absorção sofre uma redução quando a ingestão é feita juntamente com alimentos ou bebidas (exceto com água). A biodisponibilidade diminui cerca de 90 % quando ácido ibandrónico é administrado com um pequeno-almoço convencional, comparativamente com a biodisponibilidade observada em indivíduos em jejum. Não se observa qualquer diminuição significativa da biodisponibilidade desde que o ácido ibandrónico seja administrado 60 minutos antes da primeira refeição do dia. Quer a biodisponibilidade quer os efeitos benéficos na DMO diminuem quando a administração de ácido ibandrónico é feita menos de 60 minutos antes da ingestão de alimentos ou bebidas.

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), pelo que o potencial para a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas à deslocação é reduzido.

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

Eliminação
A fração absorvida do ácido ibandrónico é removida da circulação por meio de absorção óssea (estimada em 40-50 % em mulheres pós-menopáusicas), sendo o restante eliminado na forma inalterada pelo rim. A fração do ácido ibandrónico não absorvida é eliminada, na forma inalterada, nas fezes.

O intervalo de valores observados para a semivida aparente é amplo, a semivida final aparente é geralmente da ordem de 10-72 horas. Uma vez que os valores calculados são em grande parte uma função da duração do estudo, a dose utilizada, e a sensibilidade do método, a verdadeira semivida final é provável que seja substancialmente superior, tal como para outros bifosfonatos. Os níveis plasmáticos iniciais descem rapidamente, atingindo 10 % do valor máximo no espaço de 3 e 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 secretora não parece incluir sistemas de transporte conhecidos, ácidos ou alcalinos, envolvidos na excreção de outras substâncias ativas. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 no ser humano e não induz o sistema hepático do citocromo P450 em ratos.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Sexo
A biodisponibilidade e 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. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

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.

De acordo com o estudo BM 16549 no qual a maioria dos doentes tinha compromisso renal ligeiro a moderado, 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 insuficiência 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, diminui 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 não foram avaliados em doentes com doença renal terminal controlados por outros meios que não a hemodiálise. Desconhece-se a farmacocinética do ácido ibandrónico nestes doentes e este não deverá ser utilizado nestas situações.

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 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, este é o único fator a tomar 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 nestes grupos etários.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos tóxicos no cão, 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 a nível da reprodução:
Não houve evidência de um efeito tóxico direto no feto nem de um efeito teratogénico do ácido ibandrónico em ratos e coelhos tratados por via oral, e não se registaram efeitos adversos no desenvolvimento das crias F_1 de ratos, para uma exposição extrapolada de pelo menos 35 vezes a exposição humana. 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. As reações adversas do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade na reprodução, 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

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Povidona K-30
Crospovidona (tipo A)
Sílica coloidal anidra
Ácido esteárico

Revestimento do comprimido
Opadry white YS-1-7003
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose
Macrogol 400
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de cartão com blisters de PVC/Aclar/PVC-Alumínio de 1 ou 3 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/10/642/003	1 comprimido revestido por película em PVC/Aclar/PVC – Blisters de Alumínio, em embalagens de cartão
EU/1/10/642/004	3 comprimidos revestidos por película em PVC/Aclar/PVC – Blisters de Alumínio, em embalagens de cartão

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

Data da primeira autorização: 17 setembro 2010.
Data da última renovação: 25 de junho de 2015

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305
747 70 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Ácido Ibandrónico Teva 50 mg: 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 Teva 150 mg: Medicamento sujeito a receita médica

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/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)**

Não aplicável

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 50 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não sugar, mastigar ou esmagar os comprimidos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/10/642/001 28 comprimido revestido por película
EU/1/10/642/002 84 comprimido revestido por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ácido ibandrónico Teva 50 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 50 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 150 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ácido ibandrónico (sob a forma sódica mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

1 comprimido revestido por película
3 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não sugar, mastigar ou esmagar os comprimidos.
Comprimido uma vez por mês.
Anote a data em que toma o seu comprimido.
Mês 1 __/__/__
Mês 2 __/__/__
Mês 3 __/__/__

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/10/642/003 1 comprimido revestido por película
EU/1/10/642/004 3 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ácido ibandrónico Teva 150 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Teva 150 mg comprimidos revestidos por película
ácido ibandrónico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Embalagem de 3 comprimidos revestidos por película
Mês 1
Mês 2
Mês 3

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ácido Ibandrónico Teva 50 mg comprimidos revestidos por película
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 ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva
3. Como tomar Ácido Ibandrónico Teva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ácido Ibandrónico Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

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

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

Ácido Ibandrónico Teva é utilizado em adultos e é-lhe prescrito se tiver cancro da mama que se espalhou para os seus ossos (designadas “metástases” ósseas).
- Ajuda a evitar que os seus ossos se partam (fraturas).
- Ajuda a prevenir outros problemas dos ossos, que podem requerer cirurgia ou radioterapia.

Ácido Ibandrónico Teva 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 tomar Ácido Ibandrónico Teva

Não tome Ácido Ibandrónico Teva
- se tem alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem certos problemas com o seu tubo alimentar (esófago) tais como estreitamento ou dificuldade em engolir;
- se não consegue manter-se em posição vertical ou sentada durante pelo menos 60 minutos;
- se tem, ou alguma vez teve, baixo nível de cálcio no sangue.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva.

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

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

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

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

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

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não cicatrização de feridas ou secreção, uma vez que 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 ou farmacêutico antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva
- se tiver alergia a quaisquer outros bifosfonatos
- se tiver quaisquer problemas em engolir ou digestivos.
- se tiver níveis elevados ou baixos de vitamina D ou de quaisquer outros minerais
- se tiver problemas de rins.

Pode ocorrer irritação, inflamação ou formação de úlceras no esófago, por vezes com sintomas de dor intensa no peito, dor intensa após a ingestão de alimentos e/ou bebidas, náuseas intensas ou vómitos, especialmente se não beber um copo cheio de água e/ou se se deitar na hora seguinte à toma de Ácido Ibandrónico Teva. Caso desenvolva estes sintomas, pare de tomar Ácido Ibandrónico Teva e informe o seu médico imediatamente (ver secções 3 e 4).

Crianças e adolescentes
Ácido Ibandrónico Teva não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Ácido Ibandrónico Teva
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Ácido Ibandrónico Teva pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Ácido Ibandrónico Teva funciona.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- suplementos contendo cálcio, magnésio, ferro ou alumínio

- ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides chamados "AINE", tais como ibuprofeno ou naproxeno. Isso ocorre porque os AINE e o ácido ibandrónico Teva podem ambos irritar o estômago e intestino
- um tipo de injeção de antibiótico chamado "aminoglicosido", como a gentamicina. Isso ocorre porque os aminoglicosídeos e o ácido ibandrónico Teva podem ambos diminuir a quantidade de cálcio no sangue.

  Tomar medicamentos que reduzem o ácido no estômago, como cimetidina e ranitidina, pode aumentar ligeiramente os efeitos do Ácido Ibandrónico Teva.

Ácido Ibandrónico Teva com alimentos e bebidas
Não tome Ácido Ibandrónico Teva com alimentos ou quaisquer outras bebidas exceto água dado que o Ácido Ibandrónico Teva é menos eficaz se for tomado com alimentos ou bebidas (ver secção 3).

Tome Ácido Ibandrónico Teva pelo menos 6 horas após ter comido ou bebido alguma coisa ou ter tomado quaisquer medicamentos ou suplementos (por exemplo, produtos que contenham cálcio (leite), alumínio, magnésio e ferro) exceto água. Após tomar o seu comprimido, espere pelo menos 30 minutos. Em seguida, pode ingerir os seus primeiros alimentos ou bebidas e tomar quaisquer medicamentos ou suplementos (ver secção 3).

Gravidez e amamentação
Não tome Ácido Ibandrónico Teva 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 dado que se prevê que os efeitos de Ácido Ibandrónico Teva sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Se quiser conduzir, utilizar máquinas ou ferramentas, fale primeiro com o seu médico.

Ácido Ibandrónico Teva contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ácido Ibandrónico Teva

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

Tome o seu comprimido pelo menos 6 horas após ter comido ou bebido qualquer coisa ou tomado quaisquer outros medicamentos ou suplementos exceto água. Não deve ser utilizada água com uma elevada concentração de cálcio. Caso exista preocupação relativamente a possíveis níveis elevados de cálcio na água da torneira (água dura), é aconselhado utilizar água engarrafada com um teor mineral reduzido.
O seu médico poder-lhe-á fazer exames de sangue regularmente enquanto estiver a tomar ácido ibandrónico Teva. Isto é para verificar que está a ser dada a quantidade certa de medicamento.

Tomar o medicamento
É importante que tome o Ácido Ibandrónico Teva, na hora certa e da maneira certa. Isso porque pode causar inflamação, irritação ou úlceras no seu tubo digestivo (esófago).

Pode ajudar a impedir que isto aconteça, fazendo o seguinte:
- Tome o comprimido logo que se levantar para o dia antes de tomar o seu primeiro alimento, bebida, qualquer medicamento ou suplementos.
- Tome o comprimido com um copo cheio de água (aproximadamente 200 ml). Não tome o comprimido com qualquer outra bebida, apenas água.
- Engula o comprimido inteiro. Não mastigar, sugar ou esmagar o comprimido. Não deixe que o

comprimido se dissolva na boca.
- Depois de tomar o comprimido, espere pelo menos 30 minutos. Então pode tomar o seu primeiro alimento e bebida, e tomar quaisquer medicamentos ou suplementos.
- Fique na posição vertical (sentado ou em pé), enquanto tomar o comprimido e durante a próxima hora (60 minutos). Caso contrário, parte do medicamento poderia retornar ao seu tubo digestivo (esófago).

Que quantidade tomar
A dose habitual de Ácido Ibandrónico Teva é um comprimido por dia. Se tiver problemas renais moderados, o médico pode reduzir a dose para um comprimido dia sim dia não. Se tiver problemas renais graves, seu médico pode reduzir a dose para um comprimido por semana.

Se tomar mais Ácido Ibandrónico Teva do que deveria
Se, por engano tomar mais comprimidos do que deveria, fale com um médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Beba um copo cheio de leite antes de ir. Não force a doença. Não se deite.

Caso se tenha esquecido de tomar Ácido Ibandrónico Teva
Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Se estiver a tomar um comprimido por dia, salte a dose esquecida completamente. Em seguida, proceder como de costume, no dia seguinte. Se estiver a tomar um comprimido todos os dias ou uma vez por semana, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Ácido Ibandrónico Teva
Continue a tomar ácido ibandrónico Teva durante o tempo que o médico lhe disser. Isto porque o medicamento só vai fazer efeito se for tomado sempre.

Continuar a receber Ácido Ibandrónico Teva

É importante continuar a receber Ácido Ibandrónico Teva todos os meses, durante o tempo que o médico lhe indicar. Depois de receber Ácido Ibandrónico Teva durante 3-5 anos, por favor aconselhe-se com o seu médico se deve continuar a receber Ácido Ibandrónico Teva.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Fale com um enfermeiro ou um médico imediatamente se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, podendo necessitar de tratamento médico urgente:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- má disposição, azia e desconforto ao engolir (inflamação do seu esófago)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dor de estômago grave. Isto pode ser um sinal de uma úlcera na primeira secção do intestino (duodeno) que esteja a sangrar ou que o estômago está inflamado (gastrite)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- dor e inflamação ocular persistentes
- dor recente, fraqueza ou desconforto na coxa, anca ou virilha. Pode apresentar sinais precoces de uma possível fratura não habitual do osso da coxa.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- dor ou irritação na boca ou maxilar. Pode apresentar sinais precoces de problemas graves no maxilar (necrose [morte do tecido ósseo] no osso maxilar.
- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldades em respirar. Pode estar a ter uma reação alérgica grave, potencialmente fatal.
- reações adversas na pele graves.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- ataque de asma

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- dores de estômago, indigestão
- níveis reduzidos de cálcio no sangue
- fraqueza.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em cada 100 pessoas):
- dor no peito
- comichão ou formigueiro (parestesia) na pele
- sintomas do tipo gripal, mal-estar ou dor geral
- boca seca, gosto estranho na boca, ou dificuldade em engolir
- anemia (falta de sangue)
- níveis elevados de ureia ou níveis séricos elevados de hormona da paratormona no sangue

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

5. Como conservar Ácido Ibandrónico Teva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Ibandrónico Teva

- A substância ativa é o ácido ibandrónico.
- Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de ácido ibandrónico (sob a forma sódica monohidratada).
- Os outros componentes são:

•núcleo do comprimido: celulose microcristalina, povidona K-30, crospovidona (tipo A), sílica coloidal anidra, ácido esteárico
•revestimento do comprimido: dióxido de titânio (E171), hipromelose, macrogol 400, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Ácido Ibandrónico Teva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película do Ácido Ibandrónico Teva 50 mg são brancos, biconvexos, em forma de cápsula, com a inscrição de "50" num lado e planos do outro.

O Ácido Ibandrónico Teva apresenta-se em blisters (PVC/Aclar/PVC-Aluminio) em embalagens de 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Ácido Ibandrónico Teva 150 mg comprimidos revestidos por película
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 ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva
3. Como tomar Ácido Ibandrónico Teva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ácido Ibandrónico Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

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

Ácido Ibandrónico Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva foi-lhe prescrito para tratamento da osteoporose pós-menopausica, 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 o 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 esse risco de fraturas são:
- ingestão insuficiente de cálcio e de vitamina D na alimentação;
- fumar 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 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 tomar Ácido Ibandrónico Teva

Não tome Ácido Ibandrónico Teva
- se tem alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem certos problemas com o seu tubo digestivo (esófago) tais como estreitamento ou dificuldade em engolir;
- se não consegue manter-se em posição vertical ou sentada durante pelo menos 60 minutos;
- **se tem ou teve no passado baixo nível de cálcio no sangue**. Consulte o seu médico.

Advertências e precauções
Na fase de pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam Ácido Ibandrónico Teva para a osteoporose. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

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

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

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

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

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

Algumas pessoas têm que ter um cuidado especial enquanto estão a tomar Ácido Ibandrónico Teva. Fale com o seu médico antes de tomar Ácido Ibandrónico Teva:
- Se tem algum distúrbio do metabolismo mineral (como por exemplo carência em vitamina D).
- Se os seus rins não estão a funcionar normalmente.
- Se tiver quaisquer problemas na deglutição (em engolir) ou digestivos.

Pode ocorrer irritação, inflamação ou ulceração do tubo digestivo (esófago), frequentemente com sintomas de dor intensa no peito, dor intensa após a ingestão de alimentos e/ou bebidas, náuseas intensas ou vómitos, sobretudo se não beber um copo cheio de água e/ou se se deitar em menos de

1 hora após tomar Ácido Ibandrónico Teva. Caso desenvolva estes sintomas, pare de tomar Ácido Ibandrónico Teva e informe o seu médico imediatamente (ver secção 3).

Crianças e adolescentes
Não administrar Ácido Ibandrónico Teva a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Ácido Ibandrónico Teva
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em especial:

- **Suplementos contendo cálcio, magnésio, ferro ou alumínio**, pois podem possivelmente influenciar os efeitos de Ácido Ibandrónico Teva.
- Ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (incluindo o ibuprofeno, o diclofenac sódico e o naproxeno) podem provocar irritação do estômago e do intestino. O Ácido Ibandrónico Teva também o pode fazer. Tenha especial cuidado ao tomar medicamentos para as dores ou anti-inflamatórios enquanto estiver a tomar Ácido Ibandrónico Teva.

Após a ingestão do comprimido mensal de Ácido Ibandrónico Teva, **aguarde 1 hora antes de tomar qualquer outro medicamento**, incluindo comprimidos para a indigestão, suplementos de cálcio ou vitaminas.

Ácido Ibandrónico Teva com alimentos e bebidas
Não tome Ácido Ibandrónico Teva com alimentos . Ácido Ibandrónico Teva é menos eficaz quando é tomado com alimentos.

Pode beber água , mas mais nenhuma outra bebida.

Depois de ter tomado Ácido Ibandrónico Teva, aguarde uma hora antes de tomar a primeira refeição e outras bebidas. (ver 3. Como tomar Ácido Ibandrónico Teva).

Gravidez e amamentação
Ácido Ibandrónico Teva 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 Teva 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 prevê-se que os efeitos de Ácido Ibandrónico Teva sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis.

Ácido Ibandrónico Teva contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ácido Ibandrónico Teva

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

A dose habitual de Ácido Ibandrónico Teva é de um comprimido uma vez por mês.

Tomar o comprimido mensal
É importante que respeite rigorosamente estas instruções. Elas destinam-se a contribuir para que o comprimido de Ácido Ibandrónico Teva atinja o estômago rapidamente, para diminuir a probabilidade de ocorrência de irritação.

- **Tome o comprimido de Ácido Ibandrónico Teva 150 mg uma vez por mês.**
- **Escolha um dia do mês** que seja fácil de recordar. Pode escolher o mesmo dia do mês (como por exemplo o 1º de cada mês) ou o mesmo dia da semana (como por exemplo o primeiro Domingo de cada mês) para tomar o comprimido de Ácido Ibandrónico Teva. Escolha a data que melhor se adapta à sua rotina.
- Tome o comprimido de Ácido Ibandrónico Teva **pelo menos 6 horas depois de ter comido ou bebido alguma coisa**, com exceção de água.

- Tome o comprimido de Ácido Ibandrónico Teva
  - **logo que se levantar de manhã**, e,
  - **antes de ter comido ou bebido alguma coisa** (deve estar em jejum).

  - **Engula o comprimido com um copo bem cheio de água** (pelo menos 180 ml).

  Não tome o seu comprimido com água com um elevado teor de cálcio, sumo de fruta ou qualquer outra bebida. Caso exista preocupação relativamente a possíveis níveis elevados de cálcio na água da torneira (água dura), é aconselhado utilizar água engarrafada com um teor mineral reduzido.

  - **Engula o comprimido inteiro** - não o mastigue, não o esmague nem o deixe dissolver-se na boca.

- **Durante a hora seguinte (60 minutos)** a ter tomado o comprimido
  - **não se deite**; se não se mantiver na posição vertical (em pé ou sentado), uma parte do medicamento pode retroceder para o esófago

  - **não coma nada**

  - **não beba nada** (exceto água , se lhe apetecer)
  - **não tome nenhum outro medicamento**

  - Depois de ter esperado durante uma hora, pode tomar a primeira refeição ou bebida do dia. Depois de ter comido já pode deitar-se, se quiser, e tomar os outros medicamentos de que necessite.

Continuar a tomar Ácido Ibandrónico Teva
É importante continuar a tomar Ácido Ibandrónico Teva todos os meses, durante o tempo que o médico lhe indicar. Depois de utilizar Ácido Ibandrónico Teva durante 3-5 anos, por favor aconselhe-se com o seu médico se deve continuar a tomar Ácido Ibandrónico Teva.

Se tomar mais Ácido Ibandrónico Teva do que deveria
Se, por engano, tiver tomado mais de um comprimido, beba um copo bem cheio de leite e contacte o seu médico imediatamente.

Não tente vomitar nem se deite - isto poderia fazer com que o Ácido Ibandrónico Teva provocasse irritações no esófago.

Caso se tenha esquecido de tomar Ácido Ibandrónico Teva
- Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido na manhã do dia previsto escolhido por si, **não tome o comprimido mais tarde nesse dia**.
  Em vez disso, consulte o seu calendário e veja para quando está prevista a próxima dose.

- **Se se esqueceu de tomar o seu comprimido no dia escolhido por si e faltarem 1 a 7 dias para a próxima dose prevista…**

  Nunca tome dois comprimidos de Ácido Ibandrónico Teva na mesma semana. Deve aguardar o dia em que está prevista a dose seguinte e tomar o comprimido como habitualmente; depois continue a tomar um comprimido uma vez por mês, nos dias previstos que tinha marcado no seu calendário.

- **Se se esqueceu de tomar o seu comprimido no dia escolhido por si e faltarem mais de 7 dias para a próxima dose prevista…**
  Deve tomar um comprimido na manhã seguinte ao dia em que se lembrou; depois continue a tomar um comprimido uma vez por mês, nos dias previstos que tinha marcado no seu calendário.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dor intensa no peito, dor intensa após ingerir alimentos ou bebidas, náuseas intensas, ou vómitos, dificuldade em engolir. Pode ter uma inflamação grave do esófago, possivelmente com feridas ou constrição do esófago

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- comichão, inchaço da face, lábios, língua e garganta, com dificuldades em respirar.
- dor e inflamação ocular persistentes
- dor recente, fraqueza ou desconforto na coxa, anca ou virilha. Pode apresentar sinais precoces de uma possível fratura não habitual do osso da coxa.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- dor ou irritação na boca ou maxilar. Pode apresentar sinais precoces de problemas graves no maxilar (necrose [morte do tecido ósseo] no osso maxilar)
- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- reação alérgica grave, potencialmente fatal
- reações adversas na pele graves

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dores de cabeça
- azia, desconforto ao engolir, dor no estômago ou na barriga (pode ser causada por uma inflamação no estômago), indigestão, náuseas, diarreia (intestino solto) cãibras musculares, rigidez das articulações e membros
- sintomas de tipo gripal, incluindo febre, tremores e arrepios, sensação de desconforto, dor nos ossos e dor nos músculos e articulações. Fale com um enfermeiro ou um médico se algum efeito se tornar incómodo ou durar mais do que cerca de dois dias.
- erupções cutâneas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- tonturas
- flatulência (gases, sensação de enfartamento)
- dor nas costas
- sensação de cansaço e exaustão.
- ataques de asma
- sintomas de níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia) incluindo cãibras musculares ou espasmos e/ou sensação de formigueiro nos dedos ou à volta da boca.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- inflamação do duodeno (a primeira secção do intestino) que provoca dores de estômago
- urticária

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

5. Como conservar Ácido Ibandrónico Teva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Ibandrónico Teva

- A substância ativa é o ácido ibandrónico.
  Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ácido ibandrónico (sob a forma sódica mono-hidratada).
- Os outros componentes são:

núcleo do comprimido: celulose microcristalina, povidona K-30, crospovidona (tipo A), silica coloidal anidra, ácido esteárico

revestimento do comprimido: dióxido de titânio (E171), hipromelose, macrogol 400, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Ácido Ibandrónico Teva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película do Ácido Ibandrónico Teva 150 mg são brancos, biconvexos, em forma de cápsula, com a inscrição de "I150" num lado e planos do outro.

O Ácido Ibandrónico Teva apresenta-se em blisters (PVC/Aclar/PVC-Aluminio) em embalagens de 1 ou 3 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

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