

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:  
Contém 167,205 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película  
Comprimidos revestidos por película brancos e oblongos.

### 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 Farmoz 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 Farmoz 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).

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

#### Populações especiais

##### Doentes com compromisso renal

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

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, nos quais a depuração da creatinina apresente um valor igual ou superior a 30 ml/min.

##### Doentes com compromisso hepático

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

##### População idosa (> 65 anos)

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

##### População pediátrica

Ácido Ibandrónico Farmoz não se destina para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade e Ácido Ibandrónico Farmoz 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 a doente sentada ou em pé, em posição vertical. Águas com uma elevada concentração de cálcio não devem ser utilizadas. Se houver preocupação quanto à existência de níveis de cálcio potencialmente elevados na água da torneira (água dura), recomenda-se usar água engarrafada com um baixo teor mineral

- As doentes não devem deitar-se durante a hora que se segue à toma de Ácido Ibandrónico Farmoz

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

- As doentes não devem mastigar nem chupar 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
- Anomalias do esófago que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como aperto ou acalasia
- Incapacidade de permanecer de pé ou sentada na posição vertical 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 Farmoz. 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 alta. Devido a estes possíveis efeitos irritantes e ao potencial para agravamento da doença subjacente, deve-se ter precaução quando se administra Ácido Ibandrónico Farmoz a doentes com problemas gastrointestinais superiores ativos (por ex., esófago de Barrett, disfagia, outras doenças esofágicas, gastrite, duodenite ou úlceras). Foram notificadas reações adversas em doentes a receber tratamento com bifosfonatos orais, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos graves e requerendo hospitalização, raramente com hemorragia ou seguidas de aperto ou perfuração esofágica. O risco de experiências adversas esofágicas graves parece ser superior em doentes que não seguem as instruções posológicas e/ou que continuam a tomar os bifosfonatos orais após desenvolverem sintomas sugestivos de irritação esofágica. Os doentes devem prestar particular atenção e serem capazes de seguir as instruções posológicas (ver secção 4.2).

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

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

Deve ter-se precaução durante a administração concomitante de Ácido Ibandrónico Farmoz com AINEs, uma vez que quer os bifosfonatos quer os 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 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 Farmoz 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 Farmoz. 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 Farmoz.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescriptor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Ácido Ibandrónico Farmoz 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 trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual. Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta.

#### Compromisso renal

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

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Interação medicamento-alimentos

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, 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 Farmoz e assim devem continuar durante mais uma hora após a sua ingestão (ver secção 4.2).

##### Interações com outros medicamentos

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

Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos administrados por via oral contendo catiões polivalentes

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 Farmoz. Assim, os doentes não devem tomar nenhum outro medicamento por via oral, pelo menos nas 6 horas anteriores à toma de Ácido Ibandrónico Farmoz 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 Ácido Ibandrónico Farmoz é administrado com antagonistas dos recetores H2 ou outros fármacos que aumentem o pH gástrico.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Ácido Ibandrónico Farmoz 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 a nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Ácido Ibandrónico Farmoz 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 Farmoz 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 diminuiram a fertilidade (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

##### Tabela de reações adversas

Na tabela 1 apresenta-se a lista completa das reações adversas conhecidas. A segurança do tratamento oral com ácido ibandrónico 2,5 mg diários foi avaliada em 1251 doentes tratados no âmbito de 4 estudos clínicos controlados com placebo, sendo a larga maioria dos doentes proveniente do estudo principal de fraturas com 3 anos de duração (MF4411).

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 ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas que ocorreram em mulheres pós-menopáusicas tratadas com ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês ou com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, nos estudos de fase III BM16549 e MF4411 e na experiência pós-comercialização.

Classes de Sistemas de	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
------------------------	------------	------------------	-------	-------------

Órgãos				
Doenças do sistema imunitário		Exacerbação da asma	Reação de hipersensibilidade	Reação anafilática/choque anafilático*†
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, Vômito, Flatulência	Duodenite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea		Angioedema, Edema facial, Urticária	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa†
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Mialgia, Dor musculoesquelética, Câimbra muscular, Rigidez musculoesquelética	Dorsalgia	Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula*†, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)†
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.

#### Estado gripal

O estado gripal inclui acontecimentos notificados como reação de fase aguda ou sintomas incluindo mialgia, artralgia, febre, arrepios, fadiga, náuseas, perda de apetite 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 ibandróico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM após comercialização do ácido ibandróico.

#### Inflamação ocular

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

#### Reação anafilática/choque anafilático

Foram notificados casos de reação anafilática/choque anafilático, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandróico 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 diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Ácido Ibandróico Farmoz.

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 Ibandróico Farmoz, 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: M05BA06

#### Mecanismo de ação

O ácido ibandrônico 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 ibandrônico 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 ibandrônico é a inibição da reabsorção óssea. In vivo, o ácido ibandrônico previne a destruição do osso induzida experimentalmente pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extratos de tumores. No rato jovem (em fase de crescimento rápido), a reabsorção óssea endógena é também inibida, o que conduz ao aumento da massa óssea normal, comparativamente à observada em animais não tratados. Modelos animais confirmam que o ácido ibandrônico 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 ibandrônico, com um intervalo sem tratamento de 9-10 semanas, foi confirmada num ensaio clínico (MF 4411), no qual o ácido ibandrônico demonstrou possuir eficácia antifratura.

Em modelos animais, o ácido ibandrônico 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 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 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 a um ano do estudo BM 16549

	Dados a um ano do estudo BM 16549		Dados a dois anos do estudo BM 16549	
Variação média relativa à linha de base % [IC 95 %]	ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 318)	ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês (N = 320)	ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 294)	ácido ibandrónico 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 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 prospectivamente planeada a 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 ibandróico 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 ibandróico 2,5 mg diários. Ao fim de dois anos, 93,5 % ( $p = 0,004$ ) e 86,4 % dos doentes tratados com ácido ibandróico 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandróico 2,5 mg diários, respetivamente, responderam ao tratamento.

Relativamente à DMO da anca total, 90,0 % ( $p < 0,001$ ) dos doentes tratados com ácido ibandróico 150 mg uma vez por mês e 76,7 % dos doentes tratados com ácido ibandróico 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 ibandróico 150 mg uma vez por mês e 78,4 % dos doentes tratados com ácido ibandróico 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 ibandróico 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandróico 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 ibandróico 150 mg uma vez por mês e de -67 % para ácido ibandróico 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 ibandróico 150 mg uma vez por mês e 73,9 % dos doentes tratados com ácido ibandróico 2,5 mg diários foram identificados como doentes que responderam à terapêutica (resposta definida como uma diminuição  $\geq 50$  % 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 ibandróico 150 mg uma vez por mês seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas como ácido ibandróico 2,5 mg diários.

#### Ácido ibandróico 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 ibandróico 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 antifratura foi consistente durante toda a duração do estudo. Não houve qualquer indício de uma diminuição do efeito com o passar do tempo. A incidência de fraturas vertebrais clínicas, também diminuiu significativamente em 49 % ( $p = 0,011$ ). O intenso efeito nas fraturas vertebrais refletiu-se ainda numa redução, estatisticamente significativa, da diminuição da altura, comparativamente ao placebo ( $p < 0,0001$ ).

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

	Placebo (N = 974)	ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 977)
Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas		62 % (40,9; 75,1)
Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas		49 % (14,03; 69,49)
Incidência de fraturas vertebrais clínicas	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
DMO da coluna lombar - variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos	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 sub-população 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 de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (% , 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 MF4411, não foi observada redução nas fraturas não vertebrais. No entanto, o ácido ibandrónico diário pareceu ser efetivo na sub-população em risco elevado (índice T da DMO do colo do fémur < -3,0), na qual foi observada uma diminuição de 69% do risco de fratura não vertebral.

O tratamento diário 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 a observada 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 trocanter.

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 biópsias 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, conseqüentemente 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 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 a 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 de excreção parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas nem induz o sistema do citocromo P450 hepático 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, diminuiu 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 F1 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 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose 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  
Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina

Povidona  
Crospovidona  
Sílica coloidal anidra  
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido  
Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)  
Macrogol 6000

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

Blisters de PVC-PVDC/Alu: 3 anos.  
Blisters de OPA-Alu-PVC/Alu: 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

Ácido Ibandrónico Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se em blisters (PVC-PVDC/Alu ou OPA-Alu-PVC/Alu) contendo 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

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

N.º de registo: 5401526 – 1 comprimido revestido por película, 150 mg, blister de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5401534 – 3 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5401542 – 1 comprimido revestido por película, 150 mg, blister de OPA/Alu/PVC-Alu.

N.º de registo: 5401559 – 3 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blister de OPA/Alu/PVC-Alu.

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

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2011

Data da última renovação: 29 de março de 2018

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO