

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tenossis 150 mg + 22400 U.I. comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ácido ibandrónico (na forma de ibandronato de sódio mono-hidratado) e 22400 U.I. (560 µg) de colecalciferol.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 269,26 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4)

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película brancos, oblongos e convexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tenossis está indicado como terapêutica de substituição no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, em mulheres com risco de insuficiência de vitamina D e risco aumentado de fratura e que se encontram medicadas com a administração concomitante, mensal, de ácido ibandrónico 150 mg e de colecalciferol 22400 U.I..

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 uma vez por mês. O comprimido deverá ser tomado de preferência sempre no mesmo dia de cada mês.

Tenossis 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 Tenossis 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 for inadequada os doentes devem tomar um suplemento (ver secção 4.4 e secção 4.5). A necessidade de suplementos de cálcio adicionais deverá ser considerada para doentes específicos. Os suplementos de cálcio devem ser administrados sob rigorosa supervisão médica. Deverá ser tomada em consideração a toma simultânea de outros suplementos de vitamina D.

Na osteoporose, devido à natureza da doença, Tenossis está indicado para tratamento prolongado. 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 Tenossis em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

#### Populações especiais

##### Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, nos quais a taxa de filtração glomerular apresente um valor igual ou superior a 30 ml/min, devendo ser administrado com precaução.

Tenossis não deve ser administrado em doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min) (ver secção 4.4 e secção 5.2).

##### 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

Tenossis não se destina para utilização em doentes com menos de 18 anos de idade e não foi estudado na população pediátrica (ver secção 5.1 e secção 5.2).

Modo de administração:

Para administração por via oral.

- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com o auxílio de um copo de água não gaseificada (180 a 240 ml) estando o doente sentado 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.
- Os doentes não devem deitar-se durante a hora que se segue à toma de Tenossis.
- A água é a única bebida que deve ser tomada com Tenossis.
- Os doentes não devem mastigar nem chupar o comprimido devido ao potencial para ulceração orofaríngea.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipervitaminose D.
- Nefrolitíase.
- Doença ou condição resultante de alterações nas concentrações séricas de cálcio (hipocalcemia ou hipercalcemia) e/ou hipercalcúria.
- Insuficiência renal grave.
- Anomalias do esófago que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como aperto ou acalasia.
- Incapacidade de permanecer de pé ou sentado na posição vertical durante, pelo menos, 60 minutos.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Relacionadas com Ácido ibandrónico

##### Hipocalcemia

A hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início da terapêutica com Tenossis. Também deve ser eficazmente tratado qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral (como por exemplo, carência de vitamina D e hipoparatiroidismo). Tenossis não é adequado para correção da carência de vitamina D. 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 Tenossis 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 Tenossis 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 Tenossis com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), uma vez que quer os bifosfonatos quer os AINEs 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 ibandróico 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 ibandróico 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 ibandróico. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração de ácido ibandróico.

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 ibandronico até à resolução da situação e os fatores de risco minimizados quando possível.

#### 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.

#### 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.

#### Relacionadas com Colecalciferol

##### Hipercalcemia

Tenosis não deve ser administrado a doentes com hipercalcemia.

A vitamina D3 pode aumentar a hipercalcemia e/ou a hipercalcúria quando administrada a doentes com patologia associada a produção exagerada e desregulada de calcitriol (por ex., leucemia, linfoma). Nestas doentes, deverão ser monitorizados os níveis de cálcio na urina e cálcio sérico.

##### Doentes com sarcoidose

É necessária precaução em doentes aos quais foi diagnosticada sarcoidose, devido ao risco de aumento da metabolização da vitamina D no seu metabolito ativo. Estes doentes deverão ser monitorizados relativamente aos níveis séricos e urinários de cálcio.

Doentes com compromisso da função cardiovascular

É necessária precaução em doentes sob tratamento para doença cardiovascular (ex.: digitálicos).

Suplementos de vitamina D e cálcio

Deverá ser tomada em consideração a toma simultânea de outros suplementos de vitamina D.

A necessidade de suplementos de cálcio adicionais deverá ser considerada para doentes específicos. Os suplementos de cálcio devem ser administrados sob rigorosa supervisão médica.

É necessária supervisão médica durante o tratamento para a prevenção de hipercalcemia.

É recomendada a monitorização, em intervalos regulares, das concentrações plasmáticas de cálcio de doentes em tratamento com doses farmacológicas de vitamina D, em particular no início do tratamento ou se os sintomas sugerirem toxicidade.

Tratamento de longa duração

Durante o tratamento de longa duração os níveis séricos de cálcio e a função renal devem ser regularmente monitorizados, em particular em doentes idosos em tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou diuréticos e em doentes com elevada propensão à formação de cálculos. Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

Síndromas de má absorção

Doentes com má absorção podem não absorver a vitamina D3 de forma adequada.

Relacionadas com Ácido ibandróico + Colecalciferol

População pediátrica

Este medicamento não deve ser administrado em crianças.

Compromisso renal

Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal (ou cálculos renais) e o efeito nos níveis de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente.

Tenosis não deve ser administrado em doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min) (ver secção 5.2).

Intolerância à galactose

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.

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

##### Relacionadas com Ácido ibandrónico

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

###### Interação 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 Tenossis. Assim, os doentes não devem tomar nenhum outro medicamento por via oral, pelo menos nas 6 horas anteriores à toma de Tenossis e até 1 hora após a sua toma.

###### Ácido acetilsalicílico e AINEs

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

###### Bloqueadores H<sub>2</sub> ou inibidores da bomba de prótons

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 (H<sub>2</sub>) ou inibidores da bomba de prótons 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 ibandronico, não se considera necessário o ajuste da dose quando Tenosis é administrado com antagonistas dos recetores H2 ou outros fármacos que aumentem o pH gástrico.

#### Relacionadas com Colecalciferol

##### Vitamina A

A vitamina A pode antagonizar as ações da vitamina D.

##### Magnésio

O aumento do magnésio plasmático aumenta a secreção de paratormona (PTH), que estimula a síntese de 1,25(OH)2D (calcitriol ou 1,25-di-hidroxitamina D - forma ativa). Por outro lado, a deficiência em magnésio pode resultar na deficiente secreção de PTH seguida de hipocalcemia e redução da concentração sérica de 1,25(OH)2D.

##### Fármacos antiepiléticos

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona podem aumentar a necessidade em vitamina D, através do aumento da metabolização da vitamina D e da redução da absorção de cálcio.

##### Rifampicina e isoniazida

Estes medicamentos podem aumentar o metabolismo da vitamina D e reduzir a sua eficácia.

##### Glicosídeos cardíacos (digitálicos)

A hipercalcemia pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos cardíacos durante o tratamento com cálcio e vitamina D. Os doentes devem ser monitorizados com avaliação regular do eletrocardiograma (ECG) e dos níveis séricos de cálcio.

##### Corticosteroides sistémicos

Estes fármacos podem antagonizar o efeito da vitamina D e desta forma, reduzir a absorção de cálcio.. O uso concomitante de glucocorticoides pode diminuir o efeito da vitamina D.

##### Agentes citotóxicos (actinomicina) e agentes antifúngicos (benzimidazóis)

Estes agentes interferem com a atividade da vitamina D inibindo a conversão da 25-hidroxitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) em 1,25-dihidroxitamina D pela enzima renal 25-hidroxitamina D-1-hidroxilase.

##### Diuréticos tiazídicos

Estes medicamentos aumentam a reabsorção tubular de cálcio e podem aumentar o efeito hipercalcémico de elevadas doses de vitamina D.

##### Resinas de permuta iónica

O tratamento com resinas de permuta iónica como a colestiramina ou laxantes (ex.: óleo de parafina) pode reduzir a absorção gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como o orlistato, indicado no tratamento da obesidade, e a colestiramina, indicada na redução dos níveis de colesterol, podem reduzir a absorção de vitamina D.



#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Tenossis 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 e os dados relativos ao uso de colecalciferol são limitados ou inexistentes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva para cada uma das substâncias ativas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Tenossis não deve ser utilizado durante a gravidez.

##### Amamentação

Tenossis destina-se apenas a mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres a amamentar.

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.

A vitamina D e os seus metabolitos são excretados no leite materno. A sua concentração parece estar correlacionada com a concentração sérica de vitamina D em lactentes exclusivamente amamentados com leite materno.

Tenossis 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 e intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu 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 Tenossis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais (ácido ibandrónico ou colecalciferol) podem ser potenciais efeitos indesejáveis com Tenossis.

Não se identificaram reações adversas adicionais para a associação de ácido ibandrónico e colecalciferol.

Efeitos indesejáveis associados ao Ácido ibandrónico

#### 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 maior frequência são artralgia e sintomas tipo gripe. Estes sintomas estão tipicamente associados à primeira dose, são 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 ibandronico 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 ibandronico 150 mg uma vez por mês e de ácido ibandronico 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 ácido ibandronico 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 ibandronico 150 mg uma vez por mês ou com ácido ibandronico 2,5 mg diários, nos estudos de fase III BM16549 e MF4411 e na experiência pós-comercialização.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Doenças do sistema imunitário		Exacerbação da asma	Reação de hipersensibilidade	Reação anafilática/choque anafilático*†
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas		
Afeções oculares			Inflamação ocular*†	

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Afeções do ouvido e do labirinto				Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)
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 músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Mialgia, Dor musculoesquelética, Câibra muscular, Rigidez musculoesquelética	Dorsalgia	Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas†	Osteonecrose da mandíbula*†
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 ibandronico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM após comercialização do ácido ibandronico.

#### Inflamação ocular

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

#### Reação anafilática/choque anafilático

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

#### Efeitos indesejáveis associados ao Colecalciferol

##### Resumo do perfil de segurança

O colecalciferol é bem tolerado por adultos com função renal normal, sendo a frequência de efeitos indesejáveis pouco frequente ou rara. A hipercalcemia e hiper calciúria são efeitos indesejáveis pouco frequentes. Em casos raros, poderá verificar-se prurido, exantema ou urticária.

##### Tabela de reações adversas

Na tabela 2 apresenta-se a lista completa das reações adversas conhecidas.

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).

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas conhecidas para colecalciferol

Classes de Sistemas de Órgãos	Pouco frequentes	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiper calcemia e hiper calciúria	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, exantema e urticária

#### Tratamento de longa duração

Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado (ver secção 4.4).

#### 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.:

#### INFARMED, I.P.

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)

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

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

#### 4.9 Sobredosagem

##### Relacionada com Ácido ibandróico

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Tenossis. 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 Tenossis, 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.

##### Relacionada com Colecalciferol

Em vários estudos clínicos que avaliaram a segurança de doses elevadas de vitamina D, alguns de longo termo, os efeitos indesejáveis reportados foram raros e não se observaram casos de toxicidade.

A consequência mais grave resultante de sobredosagem aguda ou crónica é a hipercalcemia devida à toxicidade da vitamina D.

Os sintomas podem incluir arritmia cardíaca, náuseas, vómitos, anorexia, obstipação, polidipsia, poliúria, desidratação, hipercalcúria com formação de cálculos renais, nefrocalcinose, fraqueza muscular, apatia, debilidade ou alterações da consciência, entre outros. Adicionalmente, a sobredosagem crónica pode resultar na calcificação dos vasos e dos tecidos.

Os sintomas e dados disponíveis associados a intoxicação com vitamina D estão relacionados com a concentração sérica de cálcio e a duração da hipercalcemia. Em doentes com intoxicação pela vitamina D verificam-se usualmente hipercalcemia, níveis séricos de fósforo normais ou elevados, níveis normais ou baixos de fosfatase

alcalina, níveis séricos elevados de 25-OHD, baixos níveis de PTH e elevados níveis de cálcio/creatinina na urina.

O tratamento da intoxicação pela vitamina D inclui: descontinuação do tratamento, dieta com baixos níveis de cálcio e fósforo, hidratação intravenosa com soluções salinas, diuréticos de ansa, glucocorticoides, calcitonina e bifosfonatos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.2 - Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Bifosfonatos, associações, código ATC: M05BB09

Tenossis é um comprimido com a associação medicamentosa de duas substâncias ativas, ácido ibandrónico (na forma de ibandronato de sódio mono-hidratado) e colecalciferol (vitamina D3).

#### Ácido ibandrónico

##### Mecanismo de ação

O ácido ibandrónico é um bifosfonato muito potente pertencente ao grupo dos bifosfonatos nitrogenados, que atuam seletivamente no tecido ósseo e inibem especificamente a atividade dos osteoclastos sem afetar diretamente a formação óssea. Não interfere com a mobilização dos osteoclastos. Nas mulheres pós-menopáusicas, o ácido ibandrónico conduz a aumentos progressivos da massa óssea e a uma diminuição da incidência de fraturas através da redução da remodelação óssea aumentada, para os níveis observados antes da menopausa.

##### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

A administração prolongada, 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 e segurança 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 3).

Tabela 3: 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 dois anos do estudo BM 16549

Varição 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 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 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 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  $\geq 50$  % 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 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 4). 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 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 4: Resultados do estudo de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (% , IC de 95 %)

	Placebo (N=974)	Ácido ibandronico 2,5 mg diários (N=977)
Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas		62 % (40,9; 75,1)
Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas		49 % (14,03; 69,49)
Incidência de fraturas vertebrais clínicas	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
DMO da coluna lombar - variação média 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 ibandronico 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 5: 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 ibandronico 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.

## Colecalciferol

### Mecanismo de ação

O colecalciferol (vitamina D3) é importante para a homeostase do cálcio e para a saúde do esqueleto. A sua função principal é aumentar a eficiência da absorção de cálcio a partir do intestino delgado. A vitamina D também melhora a absorção do fósforo do intestino delgado distal. A absorção adequada de cálcio e fósforo do intestino é importante para a mineralização óssea adequada. A segunda função principal da vitamina D é o envolvimento na maturação de osteoclastos, que reabsorvem o cálcio a partir dos ossos. A presença da bÍlis é essencial para a absorção intestinal adequada; a absorção pode estar diminuída em doentes com diminuição da absorção dos lípidos.

Adicionalmente, a vitamina D tem outras funções importantes em tecidos não primariamente relacionados com o metabolismo mineral. Um exemplo é o sistema hematopoiético, em que a vitamina D afeta a diferenciação e a proliferação celular. A vitamina D participa também no processo de segregação de insulina. O metabolito ativo da vitamina D, 1,25(OH)2D, regula a transcrição de um grande número de genes através da ligação a um fator de transcrição, o recetor da vitamina D (RVD).

Ainda, os efeitos extraesqueléticos da vitamina D também são relevantes, uma vez que envolvem entre outros, o sistema nervoso central e a função cognitiva, o sistema imunitário e as doenças autoimunes, o risco de cancro, o risco de infeções e o risco de acontecimentos cardiovasculares.

A radiação UV-B na pele desencadeia a fotólise do 7-desidrocolesterol (pró-vitamina D3) em pré-vitamina D3 nas membranas plasmáticas dos queratinócitos da pele. Uma vez formada na pele, a pré-vitamina D3 é rapidamente convertida em vitamina D3 pela temperatura cutânea. A vitamina D3 da pele e a vitamina D proveniente da dieta alimentar são submetidas a duas hidroxilações: primeiro no fígado, para 25(OH)D, e depois no rim para a sua forma biologicamente ativa, a 1,25(OH)2D.

O ligando 1,25(OH)<sub>2</sub>D estabelece ligação de elevada afinidade com o RVD e desencadeia o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Adicionalmente, a vitamina D é envolvida na formação, reabsorção e mineralização ósseas e na manutenção da função neuromuscular. O 1,25(OH)<sub>2</sub>D em circulação promove a redução dos níveis da PTH diretamente pela diminuição da atividade da paratiroide e indiretamente pela diminuição dos níveis de cálcio. O 1,25(OH)<sub>2</sub>D regula o metabolismo ósseo em parte por interação com o RVD nos osteoblastos e com libertação de sinais bioquímicos, originando a formação de osteoclastos maduros. Os osteoclastos libertam colagenases e ácido clorídrico que dissolvem a matriz libertando cálcio para o sangue.

Quando os níveis de vitamina D são insuficientes, a homeostase do cálcio e do fósforo está comprometida. O organismo responde aumentando a produção e libertação de PTH na circulação. O aumento da PTH restaura a homeostase do cálcio através do aumento da sua reabsorção tubular nos rins, do aumento da mobilização de cálcio a partir do osso, e do aumento da produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Num estudo em mulheres negras saudáveis pós-menopausicas, às quais foi administrada vitamina D na dose diária de 800 U.I. durante 3 meses, foi demonstrado o aumento dos níveis de 25(OH)D (calcidiol) e a redução dos níveis séricos de PTH, sugerindo que a vitamina D, nesta dosagem diária, é eficaz no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D.

Idosos e fraturas/prevenção de quedas

Outros estudos sugerem que o tratamento com vitamina D com doses diárias entre 700 U.I. e 1.000 U.I. possa reduzir o risco de quedas em idosos. Este benefício poderá não depender da suplementação adicional de cálcio.

Relativamente aos diferentes efeitos que uma mesma dose cumulativa de vitamina D<sub>3</sub> produza quando administrada diária, semanal ou mensalmente e, em particular, se doses mensais elevadas e intermitentes poderão causar hipercalcemia transitória, estudos analisados concluíram que: se a dose cumulativa de vitamina D e o veículo de administração forem os mesmos, serão obtidas concentrações séricas similares de 25(OH)D. Num estudo clínico, apesar de uma dose inicial de 45.000 U.I. de vitamina D<sub>3</sub> ter produzido um aumento sérico transitório inicial de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, este não causou hipercalcemia, e o aumento transitório não se repetiu na dose subsequente. Neste estudo, concluiu-se que as doses estudadas foram bem toleradas e o intervalo de administração poderá ser definido com base no regime individualizado que o médico considere mais adequado para maximizar a adesão a longo prazo da suplementação de vitamina D.

Mulheres pós-menopáusicas

Num estudo em mulheres saudáveis pós-menopáusicas (com idades compreendidas entre 57 e 90 anos, menopáusicas há pelo menos 7 anos) às quais foi administrado aleatoriamente placebo ou vitamina D<sub>3</sub>, 400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4000 ou 4.800 U.I., diariamente, demonstrou-se que o 25(OH)D sérico aumentou com as doses mais elevadas de vitamina D<sub>3</sub> e atingiu o estado de equilíbrio com doses diárias entre 3.200 e 4.800 U.I.. A dose diária de 800 U.I. aumentou os níveis de 25(OH)D em 97,5% das mulheres e esteve associada a uma redução significativa de fraturas da anca.

Osteoporose em doentes com deficiência em vitamina D ou em risco de insuficiência em vitamina D

Numa meta-análise de estudos aleatorizados e controlados de prevenção de fraturas com vitamina D foi reportado que a suplementação de vitamina D por via oral entre 700 a 800 U.I. diárias pareceu reduzir o risco de fraturas da anca e fraturas não vertebrais em ambulatório ou em idosos institucionalizados.

Num outro estudo de revisão recente foi sugerido que a combinação de cálcio e vitamina D3 é eficaz na prevenção e tratamento da osteoporose quando administrado nas doses respetivas de pelo menos 1.200 mg e 800 U.I. por dia.

#### Ácido ibandrónico + Colecalciferol

Num estudo farmacocinético piloto de biodisponibilidade comparativa, cruzado, de dose única, foi administrada, em 36 indivíduos saudáveis, em jejum, a combinação de dose fixa de ácido ibandrónico + colecalciferol 150 mg + 22400 U.I. comprimido revestido por película versus a administração individual de ácido ibandrónico 150 mg comprimido revestido por película e colecalciferol 22400 U.I. comprimido revestido por película. Não se verificaram questões de segurança para a combinação de dose fixa nem para as formulações individuais administradas e não foram notificadas reações adversas graves durante o estudo, pelo que de forma geral os tratamentos testados apresentaram um bom perfil de segurança e foram bem tolerados pelos indivíduos incluídos no estudo.

#### População pediátrica

Tenossis não se destina para utilização em doentes com menos de 18 anos de idade e não foi estudado na população pediátrica.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Ácido ibandrónico

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 não gaseificada). 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 sistêmica 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 taxa de filtração glomerular. 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 ataxa de filtração glomerular.

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).

#### Colecalciferol

A vitamina D pertence a um grupo de pró-hormonas lipossolúveis com os dois principais precursores biologicamente inertes - vitamina D3 (coleciferol) e a vitamina D2 (ergocalciferol). A vitamina D3 é formada quando o 7-desidrocolesterol, na pele, é exposto à radiação ultravioleta B solar (UVB, 290-320 nm).

O coleciferol é considerado uma forma inativa da vitamina D, que, após a absorção intestinal, é primeiramente metabolizado em calcidiol (25-hidroxitamina D [25(OH)D]), no fígado e, em seguida, em calcitriol (1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)2D3]) por uma hidroxilação no rim. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e o principal responsável pelos seus efeitos farmacológicos, embora tenha sido estabelecido e aceite que o calcidiol deve ser utilizado como um indicador do estado da vitamina D no corpo. O nível de circulação de 25(OH)D, devido à sua facilidade de medição, tempo de semivida em circulação (cerca de 2 ou 3 semanas), e elevada correlação dos seus

níveis com estados clínicos de doença, tornam este parâmetro um metabolito intermediário ótimo para determinar se existe um estado de deficiência de vitamina D no contexto clínico.

#### Absorção

A vitamina D3 é quase completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal após administração oral, desde que a absorção dos lípidos esteja normal.

Num estudo farmacocinético de biodisponibilidade comparativa, aberto, de dose única realizado em 18 indivíduos saudáveis, foram efetuadas, em jejum, duas administrações, separadas entre si por um período de 21 dias, de um comprimido de colecalciferol 22400 U.I., tendo-se verificado que a formulação foi bem tolerada, não apresentando efeitos indesejáveis significativos.

Tendo em consideração os resultados farmacocinéticos obtidos no que concerne à velocidade e extensão de absorção, a formulação de colecalciferol demonstrou ter uma biodisponibilidade comparável aquando da administração de um comprimido revestido de 22400U.I.emduas administrações distintas em jejum.

#### Distribuição

No plasma, a vitamina D3 é transportada para o fígado através da proteína de ligação à vitamina D, onde ocorre a primeira hidroxilação. As concentrações de 25(OH)D (calcidiol) circulante são o indicador do estado da vitamina D.

O colecalciferol e os seus metabolitos podem ser armazenados nos tecidos muscular e adiposo durante vários meses.

#### Biotransformação

A vitamina D3 é metabolizada por hidroxilação no fígado em 25(OH)D que é subsequentemente hidroxilado nos rins em 1,25(OH)D (calcitriol), a sua forma biologicamente ativa. O calcitriol sofre hidroxilações adicionais antes de ser eliminado.

#### Eliminação

A principal via de eliminação da vitamina D e dos seus derivados hidroxilados e sulfatos é através da bÍlis, com cerca de 2% excretados através da urina.

População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)

Não existem dados sobre a utilização de Tenossis nestes grupos etários.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não-clínicos com a associação de ácido ibandrónico e colecalciferol.

#### Ácido ibandrónico

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).

#### Colecalciferol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base nos resultados de estudos de toxicidade de dose única e de genotoxicidade.

Não se encontram disponíveis dados relativos a estudos de toxicidade de dose repetida a longo prazo e de carcinogenicidade.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com doses elevadas de vitamina D3 demonstraram malformações embrionárias, algumas das quais relacionadas com deposição excessiva de cálcio.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada  
Povidona  
Crospovidona  
Fumarato sódico de estearilo

#### Revestimento do comprimido:

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 6000  
Talco

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tenossis 150 mg + 22400 U.I. comprimidos revestidos por película apresenta-se em blister branco opaco (PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC-Alu) contendo 1, 3, 6 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser entregues na farmácia.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

## 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Data da primeira autorização:

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
02-12-2019  
INFARMED