

Drogas para tratamento de doenças ósseas

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Bonviva®

Nome genérico: ibandronato de sódio

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Comprimidos revestidos de 150 mg. Uso oral. Caixas com 1, 2, 3 e 12 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido de 150 mg contém:

Princípio ativo: ibandronato de sódio monoidratado 168,75 mg, equivalente a 150 mg de ácido ibandrônico.

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, crospovidona, ácido esteárico purificado, sílica gel anidra. *Revestimento:* hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol 6.000.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de algum item, consulte seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Bonviva® é um medicamento usado para tratar a osteoporose em mulheres após a menopausa. O princípio ativo de **Bonviva®** é o ibandronato de sódio, uma substância altamente potente que age seletivamente nos ossos inibindo a atividade das células que destroem o tecido ósseo. Assim, **Bonviva®** é um medicamento que inibe a reabsorção do tecido ósseo causadora da fragilidade dos ossos (osteoporose) e que ocorre principalmente na mulher na pós-menopausa. Após ingestão do comprimido em jejum, o medicamento é rapidamente absorvido para o sangue, atingindo a concentração máxima após 30 minutos a 2 horas (em média, 1 hora). Cerca de 40-50% da dose absorvida é seqüestrada pelos ossos. A diminuição das substâncias consideradas como marcadores bioquímicos da reabsorção óssea é observada dentro de sete dias após o início do tratamento.

Este medicamento pode reverter a perda óssea através da inibição da reabsorção óssea e do aumento da massa óssea, mesmo que você não sinta ou perceba uma diferença, ajudando-a a reduzir as chances de sofrer fraturas decorrentes da osteoporose pós-menopausa.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Bonviva® 150 mg é indicado para tratamento da osteoporose pós-menopausa, com a finalidade de reduzir o risco de fraturas vertebrais.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Bonviva® é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade (alergia) ao ibandronato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto e em pacientes com hipocalcemia não corrigida.

Advertências

- Antes de iniciar o tratamento com **Bonviva**[®], deve-se tratar a deficiência de cálcio e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante em todos os pacientes. Portanto, os pacientes devem receber suplemento de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for insuficiente.
- Os bisfosfonatos em geral podem causar irritação no esôfago e no estômago, podendo ocorrer dificuldade para engolir o comprimido, queimação no esôfago e úlceras no esôfago e estômago. Os pacientes devem prestar especial atenção e serem capazes de seguir as instruções de administração e modo de usar do medicamento.
- Se aparecerem sintomas de irritação no esôfago, tais como dor para engolir, dor no peito ou queimação no esôfago/estômago, recomenda-se interromper o uso de **Bonviva**[®] e procurar atendimento médico.

Precauções

Recomenda-se cautela durante uso concomitante de antiinflamatórios não esteróides e **Bonviva**[®] pela possibilidade de irritação gastrointestinal.

Como com qualquer bisfosfonato, o paciente deverá:

- Tomar o comprimido de **Bonviva**[®] em jejum;
- Com um copo cheio (180 mL a 240 mL) de água filtrada; não tomar com água mineral ou qualquer outro tipo de líquido, como leite, sucos, refrigerantes;
- Aguardar pelo menos **uma hora** antes de ingerir sua primeira refeição matinal, pois a presença de qualquer alimento no estômago prejudicará a absorção do medicamento;
- Aguardar também para tomar outros medicamentos, principalmente medicamentos que contenham cálcio, ferro, magnésio e alumínio (como complexos vitamínicos e antiácidos);
- Permanecer em posição ereta (sentado, em pé ou andando) por no mínimo 1 hora após a ingestão do comprimido.

Interações

Interações com alimentos

A presença de alimentos ou produtos que contenham cálcio, alumínio, magnésio e ferro, incluindo leite e outros alimentos, interferem com a absorção de **Bonviva**[®]. Portanto, a ingestão de tais produtos e de qualquer alimento deverá ser postergada por 60 minutos após a administração oral de **Bonviva**[®].

Interações medicamentosas

Suplementos à base de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos de uso oral que contêm alumínio, magnésio e ferro (por exemplo, complexos vitamínicos) interferem com a absorção de **Bonviva**[®]. Portanto, os pacientes devem esperar 60 minutos após tomarem **Bonviva**[®] antes de tomar outros medicamentos orais, inclusive os suplementos à base de cálcio e outros minerais.

Em mulheres pós-menopáusicas, demonstrou-se não existir interação com tamoxifeno ou tratamentos à base de reposição hormonal (estrogênio).

Gravidez e amamentação

Bonviva[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Uso em crianças

Bonviva[®] destina-se apenas para uso em adultos. Não há experiência com o uso deste medicamento em pessoas com menos de 18 anos de idade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Bonviva**[®] sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Modo de usar:

- **Bonviva**[®] deve ser administrado em jejum, 60 minutos antes da ingestão do primeiro alimento ou bebida do dia (exceto água) e antes da administração de qualquer outro medicamento ou suplemento, inclusive cálcio;
- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um copo cheio de água filtrada (180 a 240 mL), estando o paciente em posição ereta: sentado, em pé ou andando. O paciente não deverá deitar-se nos 60 minutos seguintes após tomar o medicamento;
- **Bonviva**[®] só deve ser tomado com água pura. **Bonviva**[®] não deve ser tomado com nenhum outro tipo de bebida tais como água mineral, água com gás, café, chás, bebidas lácteas (como leite) ou sucos. Águas minerais podem conter altas concentrações de cálcio e por isso não devem ser utilizadas;
- Os comprimidos de **Bonviva**[®] não devem ser mastigados nem chupados, pois podem causar ulceração na garganta.

Dose e duração do tratamento

A dose recomendada de **Bonviva**[®] é um comprimido revestido de 150 mg **uma vez por mês**. Os comprimidos devem ser tomados sempre na mesma data a cada mês.

Tome Bonviva[®] **exatamente conforme indicado por seu médico e continue tomando pelo tempo que ele determinar. Bonviva**[®] **é um medicamento para uso contínuo e não surtirá o efeito desejado se você parar de tomá-lo.**

Conduta em caso de esquecimento

Procure tomar o comprimido de **Bonviva**[®] sempre na mesma data a cada mês. Se por qualquer motivo você deixou de tomar sua dose mensal de **Bonviva**[®] 150 mg, tome o comprimido na manhã seguinte ao dia em que você se lembrou, a menos que o intervalo de tempo até a próxima dose prevista seja menor que 7 dias. Caso o intervalo de tempo até a próxima dose for inferior a 7 dias, não tome o comprimido, aguarde até a data originalmente planejada e retome o esquema de dose única mensal nessa data. Se a data planejada da próxima administração ocorrer nos próximos 7 dias, espere para tomar a próxima dose conforme originalmente planejado e depois continue a tomar um comprimido uma vez por mês. Os pacientes não devem tomar dois comprimidos de 150 mg dentro da mesma semana, isto é, num intervalo de tempo inferior a sete dias.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Bonviva[®] pode causar reações adversas, como por exemplo: mal-estar gástrico (dispepsia), náusea, dor abdominal, diarreia, cefaléia, sintomas gripais, dores musculares e erupções na pele.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não se dispõe de informações específicas sobre o tratamento da superdose com **Bonviva**[®]. Entretanto, superdose oral pode resultar em eventos adversos gastrintestinais tais como mal estar gástrico, queimação, esofagite, gastrite ou úlcera. Em caso de superdose, deve-se administrar leite ou antiácidos. Devido ao risco de irritação esofágica, não se deve induzir o vômito e o paciente deve permanecer sentado ou em pé e não deve se deitar. Em caso de ingestão de doses excessivas, consulte seu médico ou um centro de intoxicações.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura ambiente entre 15° e 30° C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A ação farmacodinâmica do ibandronato de sódio é a inibição da reabsorção óssea. *In vivo*, o ibandronato de sódio impede a destruição óssea induzida experimentalmente causada pelo término da função gonadal, por retinóides e por tumores ou extratos de tumores. Em ratos jovens tratados (fase de crescimento rápido), a reabsorção óssea endógena também é inibida, levando ao aumento da massa óssea em comparação aos animais não tratados.

Os modelos em animais confirmam que o ibandronato de sódio é um inibidor altamente potente da atividade osteoclástica. Em ratos em fase de crescimento não se evidenciou alteração da mineralização óssea, mesmo com doses acima de 5.000 vezes a dose requerida para o tratamento da osteoporose.

A potência elevada e a margem terapêutica do ibandronato de sódio permitem esquemas posológicos mais flexíveis e tratamento intermitente, com longos intervalos sem medicamento em doses comparativamente baixas.

Em ratos, cães e macacos, tanto a administração diária quanto a intermitente (com longos intervalos sem medicamento) associaram-se a formação de tecido ósseo de qualidade normal e/ou com resistência mecânica aumentada, mesmo com doses além das farmacologicamente preconizadas, incluindo a variação de dose tóxica. Em humanos, a eficácia do ibandronato de sódio, tanto em administração diária quanto intermitente, com intervalos livre de medicamento de 9 a 10 semanas, foi confirmada em estudo clínico, no qual se demonstrou que **Bonviva**[®] apresenta eficácia contra fraturas.

Em mulheres na pós-menopausa, doses orais de **Bonviva**[®] tanto em administração diária quanto intermitente com intervalos livre de medicamento de 9 a 10 semanas por trimestre, produziram alterações bioquímicas indicativas de inibição da reabsorção óssea dependente da dose, incluindo

a supressão de marcadores bioquímicos urinários de degradação do colágeno do osso (tais como, deoxipiridinolina e telopeptídeos C e N do colágeno tipo I).

Após descontinuação do tratamento, observa-se reversão dos marcadores ósseos, de volta aos índices patológicos pré-tratamento de reabsorção óssea elevada associada à osteoporose pós-menopausa.

Análise histológica de biópsia óssea após dois e três anos de tratamento de mulheres na pós-menopausa mostrou tecido ósseo de qualidade normal e ausência de sinais de defeito da mineralização.

Em um estudo de bioequivalência de Fase I realizado em 72 mulheres na pós-menopausa que receberam 150 mg de ibandronato de sódio por via oral a cada 28 dias, perfazendo um total de 4 doses, observou-se inibição do CTX sérico após a primeira dose, já nas 24 horas após a administração da dose (inibição média de 28%), observando-se inibição média máxima (69%) 6 dias depois. Após a terceira e quarta doses, a inibição média máxima 6 dias depois da administração foi de 74%, reduzindo-se para 56% 28 dias após a quarta dose. Na ausência de doses subseqüentes, houve perda da supressão dos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea.

Mecanismo de ação

O ibandronato de sódio é um bisfosfonato de terceira geração altamente potente, pertencente ao grupo dos bisfosfonatos nitrogenados, que age sobre o tecido ósseo e inibe especificamente a atividade do osteoclasto, não interferindo com o recrutamento de osteoclastos. A ação seletiva do ibandronato de sódio sobre o tecido ósseo baseia-se na alta afinidade deste composto para a hidroxiapatita que representa a matriz mineral do osso.

O ibandronato de sódio reduz a reabsorção óssea sem afetar diretamente a formação óssea. Em mulheres na pós-menopausa, reduz o índice elevado de remodelação óssea para níveis próximos aos níveis da pré-menopausa, levando a um ganho progressivo de massa óssea.

A administração diária ou intermitente do ibandronato de sódio resulta em redução da reabsorção óssea, refletida por níveis reduzidos de marcadores bioquímicos urinários e séricos de remodelação óssea, no aumento da densidade mineral óssea e na redução do risco de fraturas associado à osteoporose pós-menopausa.

Farmacocinética

Os efeitos farmacológicos do ibandronato de sódio não estão diretamente relacionados às concentrações plasmáticas efetivas. Isto foi demonstrado por vários estudos, em animais e em humanos, nos quais a eficácia do ibandronato de sódio foi demonstrada tanto após esquemas de administração diária quanto intermitentes, inclusive com intervalo de várias semanas sem medicamento (pelo menos 6 semanas em ratos, 11 semanas em cães, 30 dias em macacos e pelo menos 9,5 semanas em humanos), desde que a mesma dose total fosse administrada durante este período.

Absorção

A absorção do ibandronato de sódio pelo trato gastrointestinal superior é rápida após administração oral e as concentrações plasmáticas aumentam de modo proporcional à dose até a dose de 50 mg por via oral. Com doses superiores a 50 mg, observam-se aumentos acima da proporcionalidade da dose. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 0,5 a 2 horas (média de 1 hora) em jejum e a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 0,6%. A absorção é alterada quando **Bonviva**[®] é administrado juntamente com alimentos ou bebidas que não sejam água pura. A biodisponibilidade é reduzida em cerca de 90% quando **Bonviva**[®] é administrado

juntamente com uma refeição matinal padrão em comparação com a biodisponibilidade observada em indivíduos que ingerem o medicamento em jejum. Não ocorre redução significativa na biodisponibilidade se **Bonviva**[®] for administrado uma hora antes da refeição. A biodisponibilidade e, conseqüentemente, o ganho de densidade mineral óssea são reduzidos quando alimentos ou bebidas são ingeridos menos de uma hora após a administração de **Bonviva**[®].

Distribuição

Após a exposição sistêmica inicial, o ibandronato de sódio se liga rapidamente ao tecido ósseo ou é excretado pela urina. Em humanos, o volume de distribuição aparente terminal é de pelo menos 90 litros e estima-se que a quantidade da dose que chega ao osso seja em torno de 40% a 50% da dose circulante. A ligação protéica em humanos é baixa (aproximadamente 85% de ligação com concentrações terapêuticas); portanto, o potencial para interações medicamentosas devidas a deslocamentos é baixo.

Metabolismo

Não há evidências de que o ibandronato de sódio seja metabolizado, em animais ou em humanos.

Eliminação

A fração absorvida de ibandronato de sódio é retirada da circulação através de seqüestro ósseo (40% a 50%) e o restante é eliminado sob forma inalterada pelos rins. A fração não absorvida é eliminada inalterada pelas fezes.

A variação observada na meia-vida é ampla e dependente da dose e da sensibilidade do método de determinação, mas a meia-vida terminal geralmente encontra-se entre 10 – 72 horas. Os níveis plasmáticos iniciais caem rapidamente, atingindo 10% dos valores de pico dentro de 3 e 8 horas após administração oral e intravenosa, respectivamente. A depuração total do ibandronato de sódio é baixa, com valores médios entre 84 e 160 mL/min. A depuração renal (cerca de 60 mL/min em mulheres sadias na pós-menopausa) representa 50-60% da depuração total e está relacionada com a depuração de creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração aparente total e a depuração renal reflita a captação pelo osso.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo: A biodisponibilidade e farmacocinética do ibandronato de sódio é semelhante em homens e mulheres.

Raça: Não há evidências de diferenças clinicamente relevantes entre raças ou entre a distribuição do ibandronato de sódio em indivíduos da raça amarela e branca; contudo, os dados em indivíduos de raça negra são escassos.

Pacientes com insuficiência renal: A depuração do ibandronato de sódio em pacientes com vários graus de insuficiência renal se relaciona linearmente com a depuração de creatinina.

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina \geq 30 mL/min) conforme demonstrado em estudo no qual a maioria dos pacientes se enquadrava nestas categorias (Estudo BM 16549).

Indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina \leq 30 mL/min) em uso de ibandronato de sódio 10 mg por via oral diariamente durante 21 dias, apresentaram concentrações plasmáticas 2 a 3 vezes maiores do que indivíduos com função renal normal (depuração total = 129 mL/min). A depuração total do ibandronato de sódio foi reduzida para 44 mL/min nos indivíduos com disfunção renal grave. Após administração intravenosa de 0,5 mg, as depurações total, renal e não renal diminuíram em 67%, 77% e 50%, respectivamente, em indivíduos com disfunção renal grave. Entretanto, não houve redução da tolerabilidade associada com o aumento da exposição ao ibandronato de sódio (vide item *Advertências*).

Pacientes com insuficiência hepática: Não se dispõe de dados sobre o uso de ibandronato de sódio em pacientes com disfunção hepática. O fígado não possui um papel importante na depuração do ibandronato de sódio, que não é metabolizado, apenas eliminado por excreção renal e por captação óssea. Portanto, não são necessários ajustes de dose em pacientes com disfunção hepática. Além disso, como a ligação protéica do ibandronato de sódio é baixa (85%) nas concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia das hepatopatias graves leve a aumentos clinicamente significativos na concentração de substância livre no plasma.

Pacientes idosos: Em uma análise multivariada, a idade não foi um fator independente para nenhum dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Como a função renal diminui com a idade, este é o único fator a ser levado em consideração (vide itens *Pacientes com insuficiência renal e Advertências*).

Pacientes pediátricos: Não há dados sobre o uso de **Bonviva**[®] em pacientes com menos de 18 anos.

Segurança pré-clínica

Os efeitos tóxicos em animais foram observados apenas com exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição terapêutica máxima em humanos, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Carcinogenicidade

Não foram observadas alterações indicativas de potencial carcinogênico ou genotóxico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Bonviva[®] 2,5 mg diariamente

Em um estudo preliminar sobre fraturas, com duração de três anos, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, demonstrou-se diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante na incidência de novas fraturas vertebrais radiográficas morfométricas e clínicas. **Bonviva**[®] foi avaliado em doses de 2,5 mg administradas diariamente e de 20 mg administradas de forma intermitente (20 mg em dias alternados perfazendo um total de 12 doses no início de cada ciclo de três meses, seguido por um intervalo sem medicamento de 9 a 10 semanas). **Bonviva**[®] foi administrado uma hora antes da ingestão do primeiro alimento ou líquido do dia (período de jejum pós-dose). O estudo recrutou 2.946 mulheres com idade entre 55 e 80 anos (2.928 foram elegíveis para a avaliação de eficácia), que estavam há pelo menos 5 anos na menopausa, que apresentavam densidade mineral óssea na coluna vertebral lombar de 2 a 5 DP (desvios-padrão) abaixo da média da pré-menopausa (score T) em pelo menos uma vértebra [L1 – L4] e que apresentavam de uma a quatro fraturas vertebrais prevalentes. Todas as pacientes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D diariamente. **Bonviva**[®] proporcionou redução estatística e clinicamente significativa na incidência de novas fraturas vertebrais com ambos os esquemas terapêuticos testados. O esquema de 2,5 mg diariamente reduziu a ocorrência de novas fraturas vertebrais comprovadas radiologicamente em 62% ao longo dos três anos de duração do estudo. As fraturas vertebrais diagnosticadas clinicamente também foram reduzidas em 49%. Além disso, o efeito pronunciado sobre as fraturas vertebrais também foi acompanhado por uma redução estatisticamente significativa na perda da altura (decorrente do achatamento de vértebras por fraturas vertebrais) em comparação com o placebo.

O efeito contra fraturas foi consistente durante o período de 3 anos de duração do estudo. Não houve nenhuma indicação de declínio do efeito no decorrer do tempo.

Embora o estudo clínico sobre fraturas do ibandronato de sódio não tenha sido especificamente desenhado para demonstrar eficácia antifratura nos casos de fraturas não vertebrais, observou-se redução relativa no risco, de magnitude semelhante (69%) à das fraturas vertebrais, para fraturas não vertebrais em um grupo de pacientes com risco elevado para fraturas (densidade mineral óssea no colo de fêmur - escore T < -3,0 DP). A observação de eficácia em fraturas não vertebrais em subgrupos de alto risco é consistente com os achados de estudos clínicos de outros bisfosfonatos. Não foram conduzidos estudos especificamente desenhados para avaliar redução de risco de fraturas de fêmur.

	Placebo	IBN 2,5 mg/dia	IBN 20 mg intermitente
Incidência nova fratura vertebral	9,6%	4,7%	4,9%
Redução de risco		62%	50%
Significância de p		0,0001	0,0006
Incidência nova fratura vertebral clínica	5,3%	2,8%	2,8%
Redução de risco		49%	48%
Significância de p		0,0117	0,0143
Redução risco fratura não vertebral: subgrupo com escore T <-3,0 DP no colo fêmur		69%	37%
Significância de p		0,013	0,22

Portanto, este estudo demonstrou a eficácia antifratura vertebral dos esquemas diário e intermitente do ibandronato e eficácia antifratura não vertebral do ibandronato 2,5 mg diariamente em um subgrupo de pacientes de risco, isto é, que apresentavam escore T <-3,0 DP no colo do fêmur.

O aumento na densidade mineral óssea da coluna vertebral lombar em três anos, comparado ao placebo, foi de 5,3% para o esquema de dose diária. Em comparação com os valores iniciais, esse aumento foi de 6,5%.

	Placebo	IBN 2,5 mg/dia	IBN intermitente
Mudança DMO coluna lombar vs inicial	+1,3%	+6,5%	+5,7%
Significância de p		<0,0001	<0,0001
Mudança DMO fêmur total vs inicial	-0,7%	+3,4%	+2,9%
Significância de p		<0,0001	<0,0001
Mudança DMO colo fêmur vs inicial	-0,6%	+2,8%	+2,4%
Significância de p		<0,0001	<0,0001
Mudança DMO trocânter vs inicial	+0,2%	+5,5%	+5,2%
Significância de p		<0,0001	<0,0001

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea (tais como, CTX urinário e osteocalcina sérica) apresentaram o padrão esperado de supressão para os níveis da pré-menopausa e atingiram a supressão máxima dentro de um período de 3 a 6 meses. Observou-se redução clinicamente significativa de 50% a 78% nos marcadores de reabsorção óssea já em um mês após o início do tratamento com **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente e 20 mg intermitente, respectivamente. Diminuições nos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea foram evidenciadas sete dias após início do tratamento.

NNT: No estudo MF 4411 (BONE), o NNT é 21 pacientes, comparável ao do risedronato (VERT-NA, conduzido na América do Norte).

Bonviva® 150 mg uma vez por mês – Dose única mensal
Densidade mineral óssea

A administração de **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto a administração de **Bonviva®** 2,5 mg diariamente no aumento da densidade mineral óssea em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de dois anos (BM 16549) em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (densidade mineral óssea na coluna vertebral lombar inferior a -2,5 DP na avaliação inicial). Isto foi demonstrado tanto na análise primária do primeiro ano, quanto na análise confirmatória do objetivo no segundo ano (Tabela 1).

Tabela 1: Variação média relativa da linha da DMO inicial da coluna lombar, quadril total, colo femoral e trocanter após um ano (análise primária) e dois anos de tratamento (População Per-Protocol) no estudo BM 16549.

Variação média relativa da linha inicial % (IC = 95%)	Dados de um ano do estudo BM 16549		Dados de dois anos do estudo BM 16549	
	Bonviva® 2,5 mg diariamente (N=318)	Bonviva® 150 mg uma vez por mês (N=320)	Bonviva® 2,5 mg diariamente (N=294)	Bonviva® 150 mg uma vez por mês (N=291)
DMB 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]
DMB do quadril 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]
DMB do colo femoral	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
DMB do trocanter	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, **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês demonstrou ser superior a **Bonviva®** 2,5 mg diariamente por aumentar a densidade mineral óssea da coluna lombar numa análise prospectivamente planejada em um ano, $p = 0,002$, e em dois anos, $p < 0,001$.

Ao fim de um ano (análise primária), 91,3% ($p = 0,005$) dos pacientes tratados com **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês tiveram um aumento na DMO da coluna lombar superior ou igual à linha inicial (respondedores em relação à DMO), comparado com 84,0% dos pacientes que receberam **Bonviva®** 2,5 mg diariamente. Aos dois anos, 93,5% ($p = 0,004$) dos pacientes que receberam **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês e, 86,4% dos pacientes que receberam **Bonviva®** 2,5 mg diariamente, responderam ao tratamento.

Para a densidade mineral óssea do quadril total, 90,0% ($p < 0,001$) dos pacientes tratados com **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês e, 76,7% dos pacientes que receberam **Bonviva®** 2,5 mg diariamente tiveram aumentos na densidade mineral óssea do quadril total superior ou igual ao valor inicial, ao fim de um ano. Aos dois anos, 93,4% ($p < 0,001$) dos pacientes tratados com **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês e 78,4%, dos pacientes que receberam **Bonviva®** 2,5 mg

diariamente tiveram aumentos na densidade mineral óssea total do quadril superior ou igual ao valor inicial.

Quando um critério mais rigoroso é considerado, que combina tanto a densidade mineral óssea da coluna lombar como do quadril total, 83,9% ($p < 0,001$) dos pacientes que receberam **Bonviva**[®] 150 mg uma vez por mês e 65,7% dos pacientes que receberam **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente, responderam ao tratamento em um ano. Aos dois anos, 87,1% ($p < 0,001$) e 70,5%, dos pacientes atingiram este critério no tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diariamente, respectivamente.

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea

Foram observadas reduções clinicamente significativas nos níveis do CTX sérico em todos os períodos de avaliação, isto é, 3, 6, 12 e 24 meses. Após um ano (análise primária) a variação média relativa do valor inicial foi de -76% para **Bonviva**[®] 150 mg uma vez por mês e de -67% para **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente. Aos dois anos, a variação média relativa foi de -68% e -62%, nos 150 mg mensais e 2,5 mg diariamente, respectivamente.

Ao fim de um ano, 83,5% ($p = 0,006$) dos pacientes tratados com **Bonviva**[®] 150 mg uma vez por mês e 73,9% dos pacientes que receberam **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente foram identificados como respondedores (definido como uma diminuição de $\geq 50\%$ do valor inicial). Aos dois anos, 78,7% ($p = 0,002$) e 65,6% dos pacientes foram identificados como respondedores aos 150 mg mensais e 2,5 mg diariamente, respectivamente.

Com base nos resultados do estudo BM 16549, espera-se que **Bonviva**[®] 150 mg uma vez por mês seja tão eficaz quanto **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente na prevenção de fraturas.

Implicações de doses esquecidas na eficácia (isto é, supressão de marcadores ósseos) foram exploradas usando-se um modelo farmacodinâmico de CTX urinário criado com os dados clínicos de 850 pacientes que receberam ibandronato de sódio nos estudos MF9853, MF4361 e MF4411. As simulações com base no modelo mostram que se uma dose mensal única for esquecida, um pequeno aumento na área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do CTX urinário (correspondente a uma pequena redução na supressão percentual em relação ao valor inicial) poderá ocorrer (aumento de $\sim 3,5\%$ na AUC quando comparada à ingestão correta do medicamento em 15 meses), com os perfis de CTX urinário se refazendo em 6 meses. Se a dose for tomada com *atraso*, por exemplo, 7 semanas após a última dose programada, ocorrerá um pequeno aumento transitório previsto de $\sim 0,7\%$, com os perfis de CTX urinário se refazendo dentro de 3 meses.

Dessa forma, com base na modelagem matemática de um marcador de remodelação óssea (CTX urinário), não há preocupação de que uma dose atrasada em até 3 semanas ou mesmo uma dose perdida venha a comprometer a eficácia do produto.

Prevenção da osteoporose na pós-menopausa

Bonviva[®] 2,5 mg diariamente

A prevenção da perda óssea foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 2 anos, considerando-se a alteração na densidade mineral óssea lombar como critério de avaliação de resultado principal (Estudo MF 4499). Este estudo comparou a administração diária de três doses diferentes de ibandronato de sódio (0,5 mg; 1,0 mg e 2,5 mg) com placebo. Um suplemento de 500 mg de cálcio por dia foi fornecido para cada paciente. O estudo recrutou 653 mulheres na pós-menopausa, sem osteoporose (648 foram elegíveis para avaliação de eficácia), estratificadas de acordo com o tempo de início da menopausa (1 – 3 anos e >3 anos) e de acordo com a densidade mineral óssea da coluna vertebral lombar (escore T: > -1 , -1 a $-2,5$).

A administração de **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente resultou em aumento médio na densidade mineral óssea de 3,1% em comparação com o placebo e de 1,9% em relação ao valor ao início do

estudo. No grupo tratado com placebo, ocorreu diminuição na densidade mineral óssea de aproximadamente 1% na coluna vertebral lombar ao final de 2 anos, confirmando a conhecida perda óssea acelerada logo após a menopausa. Independentemente do tempo de início da menopausa ou do grau de perda óssea preexistente, o tratamento com **Bonviva**[®] resultou em resposta sobre a densidade mineral óssea lombar estatisticamente maior do que a encontrada com o grupo placebo nos quatro grupos de estratificação. Setenta por cento das pacientes que receberam **Bonviva**[®] responderam ao tratamento, tendo sido a resposta definida como aumento da densidade mineral óssea lombar em relação ao inicial.

O tratamento com **Bonviva**[®] também resultou em aumento significativo na densidade mineral óssea do quadril total em 1,8% em comparação com o grupo tratado com placebo (alteração média em relação ao inicial de 1,2%).

Observou-se redução clinicamente significativa nos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea (CTX urinário) já em um mês após o início do tratamento.

Referências bibliográficas

1. Rogers MJ et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88:2961-78.
2. Ravn P et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19:527-533.
3. Chestnut CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–1249.
4. Dooley M et al. Ibandronate. *Drugs* 1999; 57(1):101-108.
5. Adami S et al. Ibandronate: new options in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003; 39(11):877-886.
6. Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5):417-22.
7. Tankó LB et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 32 (2003) 687–693.
8. Chapurlat RD et al. Review of ibandronate in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(3):391-396.
9. Schimmer RC et al. Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies. *Clin Ther* 2003;25(1):19-34.
10. Miller P, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20(8):1315-22.

3. INDICAÇÕES

Bonviva[®] 150 mg é indicado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, com a finalidade de reduzir o risco de fraturas vertebrais.

Em um subgrupo de pacientes de risco, com escore T <-3,0 DP no colo do fêmur, **Bonviva**[®] também demonstrou reduzir o risco de fraturas não vertebrais.

Tratamento da osteoporose: a osteoporose pode ser confirmada pelo achado de baixo índice de massa óssea (escore T < -2,0 DP) e pela presença de histórico de fratura osteoporótica ou de

baixo índice de massa óssea (escore T < -2,5 DP) na ausência de fratura osteoporótica preexistente documentada.

4. CONTRA - INDICAÇÕES

Bonviva[®] é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao ibandronato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto e em pacientes com hipocalcemia não corrigida (vide item *Advertências*).

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar:

- **Bonviva**[®] deve ser administrado em jejum, 60 minutos antes da ingestão do primeiro alimento ou bebida (exceto água) do dia e antes da administração de qualquer outro medicamento ou suplemento, incluindo o cálcio.
- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um copo cheio de água pura (180 a 240 mL) estando a paciente na posição ereta, sentada ou em pé. A paciente não deve deitar-se nos 60 minutos seguintes após ingerir o comprimido de **Bonviva**[®].
- Água pura é a única bebida que deve ser ingerida com **Bonviva**[®]. Águas minerais podem conter altas concentrações de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas.
- O paciente não deve mastigar nem chupar os comprimidos de **Bonviva**[®], pois pode ocorrer ulceração orofaríngea.
- Os pacientes devem receber suplementação de cálcio e/ou vitamina D se a ingestão com a dieta for insuficiente.

Conservar em temperatura entre 15° e 30° C.

6. POSOLOGIA

Dose e duração do tratamento

A dose recomendada de **Bonviva**[®] para tratamento da osteoporose pós-menopausa é de um comprimido revestido de 150 mg uma vez por mês. O comprimido deve ser ingerido, preferivelmente, sempre na mesma data a cada mês.

Bonviva[®] é um medicamento de uso contínuo, não havendo duração de tratamento determinada.

Dose máxima

A dose máxima de **Bonviva**[®] é 150 mg por mês. Uma dose esquecida pode ser tomada num intervalo de até 7 dias antes da próxima dose planejada. Caso a próxima dose planejada esteja a um intervalo inferior a sete dias, os pacientes não devem tomar a dose e devem aguardar até a data planejada da próxima dose. Os pacientes não devem tomar dois comprimidos de 150 mg dentro da mesma semana.

Caso a dose mensal seja esquecida, os pacientes devem ser instruídos a tomarem um comprimido de **Bonviva**[®] 150 mg na manhã seguinte após se lembrarem, a menos que o intervalo para a próxima dose prevista seja inferior a 7 dias. Os pacientes devem, então, retomar o esquema de dose uma vez por mês na sua data originalmente planejada. Se a próxima administração planejada estiver dentro do período de 7 dias, o paciente deve esperar sua próxima dose e então continuar a tomar um comprimido uma vez por mês conforme originalmente planejado. As pacientes não devem tomar dois comprimidos de 150 mg dentro da mesma semana.

Os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada.

7. ADVERTÊNCIAS

Advertências e precauções:

- **Bonviva**[®] é contra-indicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida. Antes de iniciar o tratamento com **Bonviva**[®], deve-se tratar efetivamente a hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante em todos os pacientes.
- O uso dos bisfosfonatos associa-se a disfagia, esofagite e úlceras esofágicas ou gástricas. Por isso, os pacientes devem prestar especial atenção e serem capazes de seguir as instruções de administração e modo de usar (vide itens *Modo de usar* e *Posologia*).
- O médico deve estar alerta aos sinais e sintomas que apontam para uma possível reação esofágica durante o tratamento e as pacientes devem ser instruídas a interromper o uso de **Bonviva**[®] e procurar atendimento médico se desenvolverem sintomas de irritação esofageana, tais como disfagia, piora de disfagia preexistente, dor à deglutição, dor retroesternal ou queimação epigástrica.
- Considerando-se que antiinflamatórios não esteróides e bisfosfonatos associam-se, ambos, à irritação gastrintestinal, recomenda-se cautela durante a administração concomitante de antiinflamatórios não esteróides e **Bonviva**[®].
- Osteonecrose de mandíbula foi relatada em pacientes tratados com bisfosfonatos. A maioria dos casos ocorreu em pacientes oncológicos submetidos a procedimentos dentários, mas alguns casos ocorreram em pacientes em tratamento para osteoporose pós-menopausa e outros diagnósticos. Fatores de risco conhecidos para osteonecrose de mandíbula incluem diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e distúrbios concomitantes (por exemplo, anemia, coagulopatia, infecção, doença dentária preexistente). A maioria dos casos foi relatado em pacientes tratados com bisfosfonatos de administração intravenosa, mas também em alguns pacientes tratados com bisfosfonatos orais.
- Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, cirurgias dentárias podem agravar a condição. Para pacientes que necessitem de procedimentos dentários, não há dados disponíveis indicativos de que a interrupção do tratamento com bisfosfonatos reduza o risco de osteonecrose de mandíbula. O julgamento clínico do médico deve orientar o plano de tratamento sobre como proceder com cada paciente baseado na avaliação individual de risco/benefício.
- Embora a análise de subgrupos de pacientes com e sem doenças do trato GI superior mostrou que o uso de ibandronato oral não aumentou o risco de eventos adversos no trato GI superior em comparação ao placebo ou ao ibandronato 2,5 mg por dia em pacientes com histórico prévio de doenças GI, recomenda-se cautela ao se administrar **Bonviva**[®] a pacientes com histórico de distúrbios no trato gastrintestinal superior.
- Vários estudos de farmacologia clínica foram conduzidos para avaliar a segurança renal do ibandronato após administração IV em indivíduos saudáveis e em pacientes com diversos graus de insuficiência renal. Doses únicas de ibandronato de até 6 mg, administradas por via intravenosa durante 15 a 60 minutos a indivíduos saudáveis foram bem toleradas, sem nenhum efeito aparente sobre a função renal. Esta última dose representa aproximadamente 4 e 8 vezes, respectivamente, a AUC e a C_{max} do esquema oral de 150 mg de ibandronato, considerando-se a biodisponibilidade oral de 0,6%. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min), apesar de um aumento de 2 a 3 vezes na exposição sistêmica média ao ibandronato para uma determinada dose, não houve redução da tolerabilidade ou aumento de efeitos renais adversos associados a este aumento na exposição. Ibandronato foi bem tolerado em indivíduos com graus variados de insuficiência renal, incluindo indivíduos com insuficiência renal grave

(depuração de creatinina <30 mL/min), insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 40 a 70 mL/min) e em pacientes com doença renal em estágio final. Entretanto, **Bonviva**[®] só deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave a critério do médico assistente e se os riscos associados à administração justificarem os benefícios.

- Relatos na literatura médica indicam que os bisfosfonatos podem estar associados a inflamação ocular como uveíte e esclerite. Em alguns casos, tais eventos não desapareceram até que o bisfosfonato tenha sido descontinuado.

Gestação e Lactação

Gestação categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há evidências de efeito teratogênico ou efeito tóxico fetal do ibandronato de sódio em ratos e coelhos tratados diariamente por via oral e não foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento das crias das gerações F₁ em ratos. Os efeitos adversos do ibandronato de sódio em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos foram àqueles observados para os bisfosfonatos como classe e incluem diminuição do número de locais de implantação, interferência com o parto natural (distócia) e aumento nas variações viscerais (síndrome pelve-ureter). Não foram realizados estudos específicos para o esquema de administração mensal. Não há experiência sobre o uso clínico de **Bonviva**[®] em mulheres durante a gestação.

Bonviva[®] não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em ratas lactantes tratadas com ibandronato de sódio na dose de 0,08 mg/kg/dia i.v, a concentração mais elevada de ibandronato de sódio no leite foi de 8,1 ng/mL e foi observada dentro das 2 primeiras horas após a administração intravenosa. Depois de 24 horas, a concentração no leite e plasma foi semelhante e correspondeu a cerca de 5% das concentrações medidas após 2 horas. Não se sabe se **Bonviva**[®] é excretado pelo leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Bonviva**[®] sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia de **Bonviva**[®] não foram estabelecidas para pacientes com idade abaixo de 18 anos.

Pacientes idosos: considerando-se que pode haver diminuição da função renal em pacientes idosos, se houver caracterização de insuficiência renal grave, recomenda-se avaliar a relação risco-benefício antes de administrar **Bonviva**[®] (vide item *Farmacocinética em populações especiais*).

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada, com depuração de creatinina ≥ 30 mL/min.

Nos pacientes com depuração de creatinina <30 mL/min, a decisão de administrar **Bonviva**[®] deve ser baseada na avaliação individual da relação risco-benefício (vide itens *Farmacocinética em populações especiais e Advertências*).

Pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item *Farmacocinética em populações especiais*).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Interações com alimentos

A presença de alimentos ou produtos que contenham cálcio e outros cátions (tais como alumínio, magnésio, ferro) incluindo leite e alimentos, provavelmente interferem com a absorção de **Bonviva**[®] consistentemente com os achados dos estudos em animais. Portanto, a ingestão de tais produtos e alimentos deve ser postergada em 60 minutos após a administração oral de **Bonviva**[®].

Interações medicamentosas

É provável que suplementos à base de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos orais contendo cátions multivalentes (tais como alumínio, magnésio e ferro) interfiram com a absorção de **Bonviva**[®]. Portanto, os pacientes devem esperar 60 minutos após ingerirem **Bonviva**[®] antes de tomarem outros medicamentos orais.

Foi demonstrada, em estudo de interação farmacocinética em mulheres na pós-menopausa, a ausência de qualquer interação potencial com tamoxifeno ou tratamentos de reposição hormonal (estrogênio). Não se observou interferência quando **Bonviva**[®] foi administrado concomitantemente com melfalano/prednisolona em pacientes com mieloma múltiplo.

Em voluntários sadios masculinos e mulheres na pós-menopausa, a ranitidina intravenosa causou aumento na biodisponibilidade do ibandronato de sódio de cerca de 20%, provavelmente como resultado da redução da acidez gástrica. Entretanto, uma vez que esse aumento se manteve dentro da variação normal da biodisponibilidade do ibandronato de sódio, não é necessário ajuste de doses quando **Bonviva**[®] for administrado com antagonistas dos receptores H₂ ou outras substâncias que aumentem o pH gástrico.

Em relação à distribuição, não são consideradas prováveis interações medicamentosas clinicamente significativas, uma vez que o ibandronato de sódio não inibe as principais isoenzimas do sistema hepático do citocromo P450 humano e não induziu o sistema do citocromo P450 hepático em ratos. Além disso, a ligação às proteínas plasmáticas é baixa nas concentrações terapêuticas de ibandronato de sódio e, portanto, é improvável o deslocamento de outras substâncias. O ibandronato de sódio é eliminado apenas por excreção renal e não sofre biotransformação. A via secretória parece não incluir sistemas de transporte ácidos ou básicos envolvidos na excreção de outras substâncias.

Em um estudo com duração de um ano em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (BM 16549), a incidência de eventos do trato gastrointestinal superior em pacientes que receberam concomitantemente aspirina ou antiinflamatórios não esteróides foi semelhante nas pacientes tratadas com **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente ou 150 mg uma vez por mês.

Em mais de 1.500 pacientes recrutadas no estudo BM 16549, que comparou a administração mensal e diária do ibandronato de sódio, 14% das pacientes usavam bloqueadores da histamina (H₂) ou inibidores da bomba de prótons. Entre essas pacientes, a incidência de eventos gastrointestinais nas pacientes tratadas com **Bonviva**[®] 150 mg mensalmente foi semelhante à das pacientes tratadas com 2,5 mg diariamente.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Informações obtidas dos estudos clínicos

Tratamento da osteoporose pós-menopausa

Administração diária

A segurança de **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente foi avaliada em 1.251 pacientes tratadas em 4 estudos clínicos controlados com placebo. 73% destas pacientes eram provenientes de estudos preliminares de tratamento de 3 anos (MF 4411). O perfil de segurança global de **Bonviva**[®] 2,5 mg administrado diariamente em todos esses estudos foi semelhante ao do placebo. A proporção geral de pacientes que apresentou eventos adversos com relação causal possível ou provável

com o medicamento em avaliação no estudo preliminar (MF 4411) foi de 19,8% para **Bonviva**[®] e de 17,9% para o placebo.

Administração mensal

Em um estudo de dois anos em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (BM 16549) a segurança global de **Bonviva**[®] 150 mg uma vez ao mês e de **Bonviva**[®] 2,5 mg uma vez ao dia foi semelhante entre os dois esquemas de tratamento. A proporção global de pacientes que apresentaram reações adversas ao medicamento, isto é, eventos adversos com relação causal possível ou provável com o medicamento em estudo, foi de 22,7% e 25,0% para **Bonviva**[®] 150 mg uma vez por mês e de 21,5% e 22,5% para **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente após um e dois anos, respectivamente. A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada. Na maioria dos casos, a reação não levou à interrupção do tratamento.

As Tabelas 1 e 2 relacionam as reações adversas que ocorreram em mais de 1% dos pacientes tratados com **Bonviva**[®] 150 mg mensalmente ou 2,5 mg diariamente no estudo BM 16549 e nas pacientes tratadas com **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente no estudo MF 4411. As tabelas apresentam as reações adversas em dois estudos que ocorreram com incidência maior do que nas pacientes tratadas com placebo no estudo MF 4411. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Na Tabela 1 são apresentados os dados de um ano obtidos a partir do estudo BM 16549 e na Tabela 2 os dados cumulativos de dois anos.

Tabela 1: Reações adversas comuns (>1%, ≤ 10%) nos estudos de fase III em osteoporose que foram consideradas pelo investigador como sendo possivelmente ou provavelmente relacionadas ao tratamento – dados de um ano provenientes do estudo BM 16549 e de três anos do estudo sobre fratura placebo-controlado MF 4411.

Classe de órgão e sistema / reação adversa	Estudo de um ano (BM 16549)		Estudo de três anos (MF 4411)	
	Bonviva [®] 150 mg uma vez ao mês N=396 (%)	Bonviva [®] 2,5 mg uma vez ao dia N=395 (%)	Bonviva [®] 2,5 mg uma vez ao dia N=977 (%)	Placebo N=975 (%)
Sistema Gastrointestinal				
Doença do refluxo gastroesofágico	0,5	1,0	0,4	0,1
Diarréia	2,5	1,8	1,4	1,0
Dor abdominal	3,5	2,8	2,1	2,9
Dispepsia	3,3	5,8	4,3	2,9
Náusea	3,3	3,5	1,8	2,3
Flatulência	0,5	1,0	0,4	0,7
Sistema nervoso central				
Cefaléia	0,8	1,5	0,8	0,6
Distúrbios Gerais				
Síndrome gripal*	3,3	0,3	0,3	0,2
Fadiga	1,0	0,3	0,3	0,4
Sistema musculoesquelético				
Artralgia	1,0	0,3	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Distúrbios cutâneos				
Exantema	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versão 6.1

(*) Foram relatados sintomas transientes de síndrome gripal com **Bonviva**[®] 150 mg uma vez ao mês, tipicamente em associação com a primeira dose. Tais sintomas geralmente foram de curta duração, de intensidade leve a moderada e desapareceram durante o tratamento sem necessidade de medicamentos

para combatê-los. A síndrome gripal inclui eventos relatados como reações de fase aguda ou sintomas tais como mialgia, artralgia, febre, calafrios, fadiga, náusea, perda de apetite ou dor óssea.

Tabela 2: Reações adversas comuns cumulativas (>1%, ≤ 10%) nos estudos de fase III em osteoporose que foram consideradas pelo investigador como sendo possivelmente ou provavelmente relacionadas ao tratamento – dados de dois anos provenientes do estudo BM 16549 e de três anos do estudo sobre fratura placebo-controlado MF 4411.

Classe de órgão e sistema / reação adversa	Dados cumulativos de dois anos no estudo BM 16549		Dados de três anos no estudo MF 4411	
	Bonviva® 150 mg uma vez ao mês N=396 (%)	Bonviva® 2,5 mg uma vez ao dia N=395 (%)	Bonviva® 2,5 mg uma vez ao dia N=977 (%)	Placebo N=975 (%)
Sistema Gastrointestinal				
Gastrite	1,0	0,3	0,7	0,5
Doença do refluxo gastroesofágico	0,8	1,0	0,5	0,1
Esofagite	0	1,0	0,5	0,4
Diarréia	2,5	2,0	1,4	1,0
Dor abdominal	4,0	3,0	2,1	2,9
Dispepsia	4,0	6,3	4,0	2,7
Náusea	3,0	3,5	1,8	2,3
Sistema nervoso central				
Cefaléia	0,8	1,5	0,8	0,6
Distúrbios Gerais				
Síndrome gripal*	3,3	0,3	0,3	0,2
Sistema musculoesquelético				
Cãibras musculares	0,5	1,0	0,1	0,4
Dor musculoesquelética	1,0	0,5	0	0
Artralgia	1,0	0,5	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Rigidez muscular esquelética	1,0	0	0	0
Distúrbios cutâneos				
Exantema	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versão 7.1

(*) Foram relatados sintomas transientes de síndrome gripal com **Bonviva®** 150 mg uma vez ao mês, tipicamente em associação com a primeira dose. Tais sintomas geralmente foram de curta duração, de intensidade leve a moderada e desapareceram durante o tratamento sem necessidade de medicamentos para combatê-los. A síndrome gripal inclui eventos relatados como reações de fase aguda ou sintomas tais como mialgia, artralgia, febre, calafrios, fadiga, náusea, perda de apetite ou dor óssea.

Reações adversas a medicamentos que ocorreram com uma frequência inferior ou igual a 1%

A lista seguinte fornece informações sobre reações adversas a medicamentos (consideradas possivelmente ou provavelmente relacionadas com o tratamento pelo investigador) relatadas no estudo MF 4411 que ocorreram mais frequentemente com **Bonviva®** 2,5 mg diariamente do que com placebo e no estudo BM 16549 que ocorreram mais frequentemente com **Bonviva®** 150 mg uma vez por mês do que com **Bonviva®** 2,5 mg diariamente. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade:

Pouco comum (1 / 100 - 1 / 1, 000)

Distúrbios gastrointestinais: gastrite, esofagite incluindo ulcerações esofágicas ou estenose, vômitos, disfagia

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: dor nas costas

Raros (1 / 1, 000 - 1 / 10, 000)

Distúrbios gastrointestinais: duodenite

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: angioedema, edema facial, urticária

Dose uma vez por mês

Pacientes com história pregressa de doença gastrointestinal, inclusive pacientes com úlcera péptica sem sangramento ou hospitalização recentes, e pacientes com dispepsia ou refluxo controlado por medicamentos, foram incluídos no estudo de tratamento mensal. Para esses pacientes, não se observou diferença na incidência de eventos adversos no trato gastrointestinal superior com a dose de 150 mg mensal em comparação com o esquema de dose diária de 2,5 mg.

O estudo BM 16549, com 2 anos de duração, cujos resultados do primeiro ano sobre a incidência de eventos adversos GI encontram-se descritos acima, mostrou que o número de eventos adversos esofágicos, que representou um possível efeito local do ibandronato (esofagite, dor esofageana e erosão esofágica) foi baixo em todos os grupos. Aproximadamente 11% dos pacientes incluídos nesse estudo tinham história de distúrbio GI superior. As porcentagens de eventos adversos GI superior foram mais altas em pacientes com história prévia de distúrbios GI superior (37% a 45,8%) em comparação aos pacientes sem história de queixas GI superior (13,1% a 18,4%). No grupo de tratamento 150 mg, a diferença entre os grupos foi menos acentuada, 19,6% em pacientes com história relevante apresentando um evento adverso GI superior em comparação a 16,5% em pacientes sem histórico de distúrbio GI superior. Neste estudo, eventos adversos potencialmente associados com sangramento GI foram pouco comuns e não mais freqüentes nos grupos de ibandronato mensal que no grupo 2,5 mg por dia.

A análise dos dados cumulativos de 2 anos desse estudo mostrou que a incidência de perfuração, úlcera ou sangramento de origem GI superior foi muito baixa (0,8-1,8%), sendo similar entre os grupos 2,5 mg por dia e 150 mg dose única mensal (ambos 0,8%), conforme a tabela abaixo:

Sistema corporal/EA	IBN 2,5 mg/dia N=395 Nº (%)	IBN 50/50 mg/mês N=396 Nº (%)	IBN 100 mg/mês N=396 Nº (%)	IBN 150 mg/mês N=396 Nº (%)
Todos sistemas corporais				
Total de pacientes com pelo menos 1 EA	3 (0,8)	4 (1,0)	7 (1,8)	3 (0,8)
Nº total de EA	3	5	8	3
Perfuração, ulceração, sangramento				
Total de pacientes com pelo menos 1 EA	3 (0,8)	4 (1,0)	7 (1,8)	3 (0,8)
Úlcera gástrica	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Melena	2 (0,5)	-	1 (0,3)	1 (0,3)

Esofagite erosiva	-	2 (0,5)	1 (0,3)	-
Úlcera duodenal	-	-	2 (0,5)	-
Duodenite erosiva	-	1 (0,3)	1 (0,3)	-
Pólipo duodenal	-	-	1 (0,3)	-
Úlcera gástrica hemorrágica	-	-	-	1 (0,3)
Gastrite erosiva	-	1 (0,3)	-	-
Gastrite hemorrágica	-	-	1 (0,3)	-
Nº total de EA	3	5	8	3

A proporção de pacientes com eventos adversos GI graves, potencialmente fatais ou que levaram à retirada prematura foi semelhante entre os grupos de tratamento diário e mensais, com porcentagem discretamente maior no grupo 2,5 mg por dia em comparação aos esquemas mensais.

Nesse estudo, 45% a 49% dos pacientes receberam aspirina ou antiinflamatórios não hormonais (AINH's) em algum momento do estudo. A frequência de eventos adversos GI superior tipicamente associados aos AINH's encontra-se a seguir:

	Frequência de EA	
	Com AINH's	Sem AINH's
2,5 mg por dia	18,4%	17,6%
150 mg uma vez ao mês	18,3%	15,7%

Em conclusão, não houve aumento na maioria dos eventos gastrintestinais em pacientes tratados concomitantemente com ibandronato e AINH's, sugerindo não haver efeito adverso aditivo do ibandronato. Não houve um padrão de temporalidade consistente de ocorrência de eventos adversos GI em nenhum dos grupos de tratamento no estudo BM 16549.

Eventos adversos do tipo *influenza-like*: Foram relatados sintomas de síndrome gripal com **Bonviva**[®] 150 mg uma vez ao mês, tipicamente em associação com a primeira dose, nos primeiros três dias de tratamento. Tais sintomas geralmente foram de curta duração, de intensidade leve a moderada e desapareceram durante o tratamento sem necessidade de medicamentos para combatê-los.

Prevenção da osteoporose pós-menopausa

O perfil de segurança de **Bonviva**[®] 2,5 mg administrado diariamente observado no estudo de fase II/III MF 4499 para prevenção (n=163 pacientes com **Bonviva**[®] 2,5 mg; n=159 pacientes com placebo) foi comparado quanto à consistência, aos dados de segurança do estudo preliminar sobre eficácia contra fraturas MF 4411 e não trouxe nenhuma informação adicional sobre segurança.

Achados laboratoriais anormais

No estudo preliminar de três anos com **Bonviva**[®] 2,5 mg diariamente (Estudo MF 4411), não houve diferenças em comparação com placebo no que diz respeito às anormalidades indicativas de disfunção hepática ou renal, alterações hematológicas, hipocalcemia ou hipofosfatemia. Semelhantemente, não foram notadas diferenças entre os grupos no estudo BM 16549 após um e dois anos.

Experiência pós-comercialização

Desordens musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo:

Muito raramente, foram relatados casos de osteonecrose de mandíbula em pacientes tratados com ibandronato de sódio (vide item *Advertências*).

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

11. SUPERDOSE

Não se dispõe de informações específicas sobre o tratamento da superdose com **Bonviva®**. Entretanto, a superdose oral pode resultar em eventos adversos gastrintestinais tais como mal-estar gástrico, queimação, esofagite, gastrite ou úlcera. Em caso de superdose, deve-se administrar leite ou antiácidos que, ao se ligarem ao ibandronato de sódio, prejudicarão a absorção deste. Por causa do risco de irritação esofágica, não se deve induzir o vômito e o paciente deve permanecer completamente na posição ereta, sentado ou em pé.

12. ARMAZENAGEM

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). O medicamento não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem pois pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100.0646

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020

CEP 22710-104 - Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 5.0