AFRAT®

(ibandronato de sódio monoidratado)

Comprimido
150 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AFRAT®

ibandronato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 comprimido de 150 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 150 mg contém:

ibandronato de sódio
monoidratado.....168,75 mg*

*Equivalentes a 150 mg de ácido ibandrônico.

Excipientes:sorbitol, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio.

II-INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Afrat®, 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, ibandronato de sódio 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose na pós-menopausa

ibandronato de sódio, 2,5 mg, administrado 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. O ibandronato de sódio 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 nove a dez semanas).

O ibandronato de sódio 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, cinco anos na menopausa, apresentavam densidade mineral óssea na coluna vertebral

lombar de 2 a 5 DP (desvios-padrão) abaixo da média da pré-menopausa (escore 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.

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

Portanto, esse estudo demonstrou a eficácia antifratura vertebral dos esquemas diários e intermitentes do ibandronato e a eficácia antifratura não vertebral do ibandronato 2,5 mg administrado 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	ibandronato de sódio 2,5 mg/dia	ibandronato de sódio intermitente
Mudança DMO coluna lombar *versus* inicial	+1,3%	+6,5%	+5,7%
Significância de p		< 0,0001	< 0,0001
Mudança DMO fêmur total *versus* inicial	-0,7%	+3,4%	+2,9%
Significância de p		< 0,0001	< 0,0001
Mudança DMO colo do fêmur *versus* inicial	-0,6%	+2,8%	+2,4%
Significância de p		< 0,0001	< 0,0001
Mudança DMO trocânter *versus* 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 três a seis 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 ibandronato de sódio 2,5 mg, diariamente, e 20 mg, intermitentemente, 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).

ibandronato de sódio 150 mg, uma vez por mês – dose única mensal

Densidade mineral óssea (DMO)

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

Tabela 1: Variação média em relação à DMO inicial da coluna lombar, quadril total, colo femoral e trocânter após um ano (análise primária) e dois anos de tratamento (população *per-protocol*) no estudo BM 16549.

	Dados de um ano do estudo BM 16549		Dados de dois anos do estudo BM 16549	
Variação média em relação à linha inicial % (IC = 95%)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente (N = 318)	ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês (N = 320)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente (N = 294)	ibandronato de sódio, 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 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]
DMO 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]
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, ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, demonstrou ser superior a ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, por aumentar a densidade mineral óssea da coluna lombar em 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 ibandronato de sódio, 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), em comparação com 84% dos pacientes que receberam ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente. Aos dois anos, 93,5% (p = 0,004) dos pacientes que receberam ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, e 86,4% dos pacientes que receberam ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, responderam ao tratamento.

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

ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, tiveram aumentos na densidade mineral óssea do quadril total 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 ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, e 65,7% dos pacientes que receberam ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, responderam ao tratamento em um ano. Após dois anos, 87,1% ($p < 0,001$) e 70,5% dos pacientes atingiram esse 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 ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, e de -67% para ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente. Após 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 ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, e 73,9% dos pacientes que receberam ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, foram identificados como respondedores (definido como uma diminuição de $\geq$ 50% do valor inicial). Após 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 ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, seja tão eficaz quanto ibandronato de sódio, 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 MF 9853, MF 4361 e MF 4411. 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 *versus* tempo (ASC) do CTX urinário (correspondente a uma pequena redução na supressão percentual em relação ao valor inicial) poderá ocorrer (aumento de ~3,5% na ASC, quando comparada à ingestão correta do medicamento em 15 meses), com os perfis de CTX urinário se refazendo em seis meses. Se a dose for tomada com atraso, por exemplo, sete semanas após a última dose programada, ocorrerá um pequeno aumento transitório previsto de ~0,7%, com os perfis de CTX urinário se refazendo dentro de três 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 três semanas ou mesmo uma dose perdida venha a comprometer a eficácia do produto.

Prevenção da osteoporose na pós-menopausa

ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente

A prevenção da perda óssea foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com duração de dois anos, considerando-se a alteração na densidade mineral óssea lombar como critério de avaliação de resultado principal (Estudo MF 4499). Esse 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 ibandronato de sódio**,** 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 dois 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 ibandronato de sódio resultou em resposta sobre a densidade mineral óssea lombar estatisticamente maior que a encontrada com o grupo tratado com placebo nos quatro grupos de estratificação. Setenta por cento das pacientes que receberam ibandronato de sódio responderam ao tratamento, tendo sido a resposta definida como aumento da densidade mineral óssea lombar em relação ao inicial.

O tratamento com ibandronato de sódio 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. Gerster T. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study on the efficacy and safety of ibandronate over 3 years in patients with postmenopausal osteoporosis using a continuous oral and an intermittent oral dosing regimen (MF4411). Research Report 1003942, May 2002.

3. 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, placebocontrolled dose-finding study. Bone 1996; 19: 527-533.

4. Delmas PD. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis. Bone Markers: biochemical and clinical perspectives. Edited by Eastell, R., Baumann M., Hoyle NR, Wieczorek L.Martin Dunitz Ltd. 2001, 149-157.

5. Graham-Siegenthaler K. A single-center, double-blind, randomized, parallel and cross-over, placebo-controlled study of the efficacy and safety of daily and intermittent ibandronate administration in the treatment of postmenopausal osteoporosis (MF 4433). Research Report: 1003221, May 3, 2002.

6. Graham-Siegenthaler K. Multicenter, double-blind, randomized comparative study on the efficacy and safety of ibandronate (Ro 200-5450) during 48 weeks of treatment in patients with postmenopausal osteopenia or osteoporosis receiving an oral regimen of 2.5 mg daily or 20 mg once weekly (M 75003). Research Report 1003959, November 7, 2001.

7. Preston C. Year 1 analysis-protocol BM 16549. Randomized double blind double dummy, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of monthly oral administration of 100 mg and 150 mg ibandronate with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. Research Report 1010920, April 29, 2004.

8. Gerster T. Summary of Clinical Efficacy. Research Report 1015529, June 2004.

9. Preston C. Year 2 analysis. Protocol BM 16549. Randomized double blind double dummy, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of monthly oral administration of 100 mg and 150 mg ibandronate with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. Research Report 1015743, April 06, 2005.

10. Preston C. Clinical Overview. Research Report 1015503, June 2004.

11. Purba H. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized dose finding study on the efficacy and safety of ibandronate during 2 years' treatment in postmenopausal women for prevention of postmenopausal bone loss, using a continuous oral (0.5, 1.0, 2.5 mg daily) dosing regimen (MF 4499). Research Report 1004114, May 8, 2002.

12. 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.

13. Dooley M et al. Ibandronate. Drugs 1999; 57(1): 101-108.

14. Adami S et al. Ibandronate: new options in the treatment of osteoporosis. Drugs of Today 2003; 39(11): 877-886.

15. Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis.

Int J Clin Pract 2003; 57(5): 417-22.

16. 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.

17. Chapurlat RD et al. Review of ibandronate in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother 2003;

4(3): 391-396.

18. 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.

19. 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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 retinoides 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 (cinco mil) 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, e em doses comparativamente baixas.

Em ratos, cães e macacos, tanto a administração diária quanto a intermitente (com longos intervalos sem medicamento) associaram-se à 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 livres de medicamento de nove a dez semanas, foi confirmada em estudo clínico, no qual se demonstrou que ibandronato de sódio apresenta eficácia contra fraturas.

Em mulheres na pós-menopausa, doses orais de ibandronato de sódio, tanto em administração diária quanto intermitente com intervalos livres de medicamento de nove a dez semanas por trimestre, produziram alterações bioquímicas indicativas de inibição da reabsorção óssea dose-dependente, incluindo a supressão de marcadores bioquímicos urinários de degradação do colágeno ósseo (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.

A 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 e que receberam 150 mg de ibandronato de sódio por via oral a cada 28 dias, perfazendo um total de quatro 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%) seis dias depois. Após a terceira e a quarta dose, a inibição média máxima seis dias depois da administração foi de 74%, reduzindo-se para 56% 28 dias após a quarta dose. Na ausência de doses subsequentes, 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 no

recrutamento de osteoclastos. A ação seletiva do ibandronato de sódio sobre o tecido ósseo baseia-se na alta afinidade desse 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.

Propriedades farmacocinéticas

Os efeitos farmacológicos do ibandronato de sódio não estão diretamente relacionados às concentrações plasmáticas efetivas. Isso 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 seis 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 esse período.

Absorção

A absorção do ibandronato de sódio pelo trato gastrintestinal superior é rápida após administração oral, e as concentrações plasmáticas aumentam de modo proporcional à dose até a administração de 50 mg por via oral. Doses superiores a 50 mg, geraram aumentos acima da proporcionalidade da dose. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 0,5 a duas horas (média de uma hora) em jejum, e a biodisponibilidade absoluta é de, aproximadamente, 0,6%. A absorção é prejudicada quando ibandronato de sódio é administrado juntamente com alimentos ou bebidas que não sejam água filtrada. A biodisponibilidade é reduzida em cerca de 90% quando ibandronato de sódio é administrado juntamente com uma refeição matinal padrão, em comparação com a biodisponibilidade observada em indivíduos em jejum. Não ocorre redução significativa na biodisponibilidade se ibandronato de sódio for administrado uma hora antes da refeição. A biodisponibilidade e, consequentemente, o ganho de densidade mineral óssea são reduzidos quando alimentos ou bebidas são ingeridos menos de uma hora após a administração de ibandronato de sódio.

Distribuição

Após a exposição sistêmica inicial, o ibandronato de sódio liga-se 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 proteica 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 por meio de absorção óssea (40% a 50%), e o restante é eliminado inalterado 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 e 72 horas. As concentrações plasmáticas iniciais caem rapidamente, atingindo 10% dos valores de pico dentro de três e oito 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 à 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 a farmacocinética do ibandronato de sódio em homens e mulheres são semelhantes.

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

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

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

Indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) em uso de ibandronato de sódio 10 mg por via oral diariamente, durante 21 dias, apresentaram concentrações plasmáticas duas a três vezes maiores que em 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.

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 papel importante na depuração do ibandronato de sódio, que não é metabolizado, eliminado apenas por excreção renal e por captação óssea. Portanto, não são necessários ajustes de dose em pacientes com disfunção hepática. Além disso, como a ligação proteica do ibandronato de sódio é baixa (85%) nas concentrações terapêuticas, é improvável que a hipoproteinemia das hepatopatias graves cause 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, esse 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 ibandronato de sódio 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 foi observada nenhuma indicação de potencial carcinogênico.

Mutagenicidade

Não foi observada nenhuma indicação de potencial genotóxico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ibandronato de sódio é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao ibandronato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto e a pacientes com hipocalcemia não corrigida. Assim como todos bisfosfonatos indicados ao tratamento da osteoporose, hipocalcemia preexistente deve ser corrigida antes do início da terapia com ibandronato de sódio**.**

Tal como acontece com vários bisfosfonatos, ibandronato de sódio é contraindicado a pacientes com anormalidades do esôfago, como demora no esvaziamento esofágico, estenose ou acalasia (vide item “Advertências e Precauções”).

O ibandronato de sódio é contraindicado a pacientes que não conseguem ficar em pé ou sentados durante, pelo menos, 60 minutos (vide item “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Antes de iniciar o tratamento com ibandronato de sódio**,** deve-se tratar efetivamente a hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes.

- Bisfosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa gastrintestinal superior. Devido a esses possíveis efeitos irritantes e um potencial de agravamento da doença subjacente, cuidados devem ser tomados, quando ibandronato de sódio é administrado a pacientes com problemas ativos no trato gastrintestinal superior (por exemplo: esôfago de Barrett, disfagia, outras doenças do esôfago, gastrite, duodenite ou úlceras).

- Experiências adversas, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos graves que requerem hospitalização, raramente com sangramento ou seguidas por estenose esofágica ou perfuração, têm sido reportadas em pacientes que recebem tratamento com bisfosfonatos. O risco de experiências adversas esofágicas graves parece ser maior para pacientes que não seguem as instruções de uso e / ou que continuaram a tomar bisfosfonatos por via oral após desenvolver sintomas sugestivos de irritação esofágica. Os pacientes devem prestar especial atenção e serem capazes de cumprir as instruções de administração (vide item “Posologia e Modo de usar”).

- Os médicos devem estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas que sinalizem uma possível reação esofágica, e os pacientes devem ser instruídos a descontinuar ibandronato de sódio e procurar ajuda médica, se desenvolverem disfagia, odinofagia, dor retroesternal e início ou agravamento de sintomas de pirose.

- Embora nenhum aumento no risco tenha sido observado em ensaios clínicos controlados, houve relatos pós comercialização de úlceras gástricas e duodenais com o uso de bisfosfonatos orais, algumas graves e com complicações.

- Considerando-se que anti-inflamatórios não esteroides e bisfosfonatos são, ambos, associados à irritação gastrintestinal, recomenda-se cautela durante a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e ibandronato de sódio.

- Osteonecrose de mandíbula (ONM) 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 inclusive com inibidores de angiogênese, radioterapia e corticosteroides) e distúrbios comórbidos (por exemplo, anemia, coagulopatia, infecção e doença dentária preexistente). A maioria dos casos foi relatada em pacientes tratados com bisfosfonatos de administração intravenosa, mas também em alguns pacientes tratados com bisfosfonatos orais.

- Em pacientes que desenvolvem 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, com base na avaliação individual de risco / benefício.

- Casos de osteonecrose em outras regiões orofaciais, incluindo o canal auditivo externo também foram relatados em pacientes tratados com bifosfonatos, que incluem o ibandronato. Os fatores de risco são semelhantes aos da ONM. Outros fatores de risco podem incluir pequenos traumas repetitivos (por exemplo, uso habitual de hastes flexíveis com pontas de algodão). A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes que recebem bisfosfonatos e que apresentam sintomas no ouvido, que incluem infecções de ouvido crônicas.

- Embora a análise de subgrupos de pacientes com e sem doenças do trato gastrintestinal superior tenha mostrado que o uso de ibandronato oral não aumentou o risco de eventos adversos no trato gastrintestinal superior, em comparação ao placebo ou ao ibandronato, 2,5 mg por dia, em pacientes com histórico prévio de doenças gastrintestinais, recomenda-se cautela ao se administrar ibandronato de sódio 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. Essa última dose representa, aproximadamente, quatro e oito vezes, respectivamente, a AUC e a $C_{máx}$ 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 duas a três vezes na exposição sistêmica média ao ibandronato para uma determinada dose, não houve redução da tolerabilidade ou aumento de efeitos renais adversos associados a esse aumento na exposição. Ibandronato foi bem tolerado por 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 por pacientes com doença renal em estágio final. Entretanto, ibandronato de sódio só deve ser usado por pacientes com insuficiência renal grave a critério do médico assistente e se os benefícios associados à administração justificarem os riscos.

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

Populações especiais

Pacientes pediátricos: vide item "Farmacocinética em populações especiais".

Pacientes idosos: vide item "Farmacocinética em populações especiais".

Pacientes com insuficiência renal: vide item "Farmacocinética em populações especiais".

Pacientes com insuficiência hepática: vide item "Farmacocinética em populações especiais".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de ibandronato de sódio sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gestação e lactação

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 aqueles 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 ibandronato de sódio em mulheres durante a gestação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas 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 duas primeiras horas após a administração intravenosa. Depois de 24 horas, a concentração no leite e no plasma foi semelhante e correspondeu a cerca de 5% das concentrações medidas após duas horas. Não se sabe se ibandronato de sódio é excretado pelo leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Contém sorbitol (edulcorante)

Até o momento, não há informações de que o ibandronato de sódio possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas

É provável que suplementos à base de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos orais que contenham cátions multivalentes (tais como alumínio, magnésio e ferro) interfiram na absorção de ibandronato de sódio. Portanto, os pacientes devem esperar 60 minutos após ingerir ibandronato de sódio, 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

ibandronato de sódio 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 ibandronato de sódio for administrado com antagonistas dos receptores H_2 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 com mulheres na pós-menopausa com osteoporose (BM 16549), a incidência de eventos do trato gastrintestinal superior em pacientes que receberam concomitantemente aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides foi semelhante nas pacientes tratadas com ibandronato de sódio, 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 (H_2) ou inibidores da bomba de prótons. Entre essas pacientes, a incidência de eventos gastrintestinais nas pacientes tratadas com ibandronato de sódio, 150 mg, mensalmente, foi semelhante à das pacientes tratadas com 2,5 mg diariamente.

Interações com alimentos

A ingestão de alimentos ou produtos que contenham cálcio e outros cátions (tais como alumínio, magnésio e ferro), incluindo leite e alimentos, provavelmente interfere na absorção de ibandronato de sódio, o que é consistente 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 ibandronato de sódio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do comprimido

Os comprimidos de **Afrat®** são brancos, oblongos, biconvexos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

Afrat® 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 (vide item "Interações Medicamentosas");

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um copo cheio de água filtrada (180 a 240 mL); o paciente deve estar em posição ereta: sentado, em pé ou andando. O paciente não deverá deitar-se nos 60 minutos seguintes após tomar o medicamento;

Afrat® só deve ser tomado com água filtrada. **Afrat®** não deve ser tomado com nenhum outro tipo de bebida, tais como água mineral, água com gás, café, chá, bebidas lácteas (como leite) ou suco. Algumas águas minerais podem conter altas concentrações de cálcio e, por isso, não devem ser utilizadas;

Os comprimidos de **Afrat®** não devem ser mastigados nem chupados, pois podem causar ulceração na garganta.

Dose e duração do tratamento

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

A dose máxima de **Afrat®** é 150 mg por mês.

Afrat® é um medicamento de uso contínuo, não havendo duração de tratamento determinada.

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

Conduta em caso de esquecimento

Caso a dose mensal seja esquecida, os pacientes devem ser instruídos a tomar um comprimido de **Afrat®** 150 mg, na manhã seguinte, após se lembrarem, a menos que o intervalo para a próxima dose prevista seja inferior a sete dias.

Os pacientes devem, então, retomar o esquema de dose uma vez por mês na data originalmente planejada. Se a próxima administração planejada estiver dentro do período de sete dias, o paciente deve esperar sua próxima dose e então continuar a tomar um comprimido uma vez por mês, conforme originalmente planejado. Os pacientes não devem tomar dois comprimidos de 150 mg na mesma semana.

Instruções posológicas especiais

Pacientes idosos: não é necessário ajuste de dose. 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 ibandronato de sódio (vide item "Farmacocinética em populações especiais").

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada e com depuração de creatinina ≥ 30 mL/min. Em pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min, a decisão de administrar ibandronato de sódio deve ser baseada na avaliação individual da relação risco / benefício (vide item "Farmacocinética em populações especiais").

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Tratamento da osteoporose pós-menopausa

Administração diária

A segurança de ibandronato de sódio, 2,5 mg, administrado diariamente foi avaliada em 1.251 pacientes tratadas em quatro estudos clínicos controlados com placebo. Setenta e três por cento dessas pacientes eram provenientes de estudos preliminares de tratamento de três anos (MF 4411). O perfil de segurança global de ibandronato de sódio, 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 ibandronato de sódio e de 17,9% para o placebo.

Administração mensal

Em um estudo de dois anos com mulheres na pós-menopausa com osteoporose (BM 16549), a segurança global de ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez ao mês, e de ibandronato de sódio, 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 ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, e de 21,5% e 22,5% para ibandronato de sódio, 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 ibandronato de sódio, 150 mg, mensalmente, ou 2,5 mg, diariamente, no estudo BM 16549, e nas pacientes tratadas com ibandronato de sódio, 2,5 mg, diariamente, no estudo MF 4411. As tabelas apresentam as reações adversas em dois estudos que ocorreram com incidência maior 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 (> 1/100 e ≤ 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.

	Estudo de um ano (BM 16549)		Estudo de três anos (MF 4411)	
Classe de órgãos e sistemas / reação adversa	ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez ao mês N = 396 (%)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, uma vez ao dia N = 395 (%)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, uma vez ao dia N = 977 (%)	Placebo N = 975 (%)
Sistema gastrintestinal				
Doença de refluxo gastroesofágico	0,5	1,0	0,4	0,1
Diarreia	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				
Cefaleia	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 breves de síndrome gripal com ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez ao mês, tipicamente em associação com a primeira dose. Tais sintomas geralmente foram de curta duração e de intensidade leve a moderada e desapareceram durante o tratamento sem necessidade de medidas corretivas. 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 (> 1/100 e ≤ 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.

	Dados cumulativos de dois anos no estudo BM 16549		Dados de três anos no estudo MF 4411	
Classe de órgãos e sistemas / reação adversa	ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez ao mês N = 396 (%)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, uma vez ao dia N = 395 (%)	ibandronato de sódio, 2,5 mg, uma vez ao dia N = 977 (%)	Placebo N = 975 (%)
Sistema gastrintestinal				
Gastrite	1,0	0,3	0,7	0,5
Doença de refluxo gastroesofágico	0,8	1,0	0,5	0,1
Esofagite	0	1,0	0,5	0,4
Diarreia	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				
Cefaleia	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 breves de síndrome *influenza-like* com ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez ao mês, tipicamente em associação com a primeira dose. Tais sintomas geralmente foram de curta duração e de intensidade leve a moderada e desapareceram durante o tratamento, sem necessidade de medicamentos para combatê-los. A síndrome *influenza-like* 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 ≤ 1%
A lista a seguir fornece informações sobre reações adversas a medicamentos (consideradas possivelmente ou provavelmente relacionadas ao tratamento pelo investigador) relatadas no estudo MF 4411, que ocorreram mais frequentemente com ibandronato de sódio, 2,5 mg, administrado diariamente, que com placebo, e, no estudo BM 16549, que ocorreram mais frequentemente com ibandronato de sódio, 150 mg, uma vez por mês, que com ibandronato de sódio, 2,5 mg, administrado diariamente. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade:

Reação incomum (>1 / 1.000 e < 1 / 100): distúrbios gastrintestinais (gastrite, esofagite, incluindo ulcerações esofágicas ou estenose, vômitos e disfagia), distúrbios do sistema nervoso (tonturas), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (dor nas costas).

Reação rara (> 1 / 10.000 e <1 / 1.000): distúrbios gastrintestinais (duodenite), distúrbios do sistema imunológico (reações de hipersensibilidade), distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (angioedema, edema facial e urticária).

Frequência Desconhecida: distúrbios dentários; distúrbios do corpo como um todo (astenia); distúrbios do sistema respiratório (infecção do trato respiratório superior e bronquite); distúrbios do sistema urogenital (infeção do trato urinário); constipação.

Dose mensal
Pacientes com história pregressa de doença gastrintestinal, incluindo 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 gastrintestinal 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 dois anos de duração, cujos resultados do primeiro ano sobre a incidência de eventos adversos gastrintestinais encontram-se descritos acima, mostrou que o número de eventos adversos esofágicos, que representou possível efeito local do ibandronato (esofagite, dor esofagiana e erosão esofágica), foi baixo em todos os grupos. Aproximadamente 11% dos pacientes incluídos nesse estudo tinham história de distúrbio gastrintestinal superior. As porcentagens de eventos adversos gastrintestinais superiores foram mais altas em pacientes com história prévia de distúrbios gastrintestinais superiores (37% a 45,8%), em comparação aos pacientes sem história de queixas gastrintestinais superiores (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 gastrintestinal superior, em comparação a 16,5% em pacientes sem histórico de distúrbio gastrintestinal superior. Nesse estudo, eventos adversos potencialmente associados com sangramento gastrintestinal foram pouco comuns e não mais frequentes nos grupos de ibandronato mensal que no grupo 2,5 mg por dia.
A análise dos dados cumulativos de dois anos desse estudo mostrou que a incidência de perfuração, úlcera ou sangramento de origem gastrintestinal 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	ibandronato de sódio 2,5 mg/dia N = 395 N° (%)	ibandronato de sódio 50 mg/mês N = 396 N° (%)	ibandronato de sódio 100 mg/mês N = 396 N° (%)	ibandronato de sódio 150 mg/mês N = 396 N° (%)
Todos os sistemas corporais				
Total de pacientes com pelo menos 1 EA	3 (0,8)	4 (1,0)	7 (1,8)	3 (0,8)
N° 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 gastrintestinais graves, potencialmente fatais ou que levaram à retirada prematura foi semelhante entre os grupos de tratamento diário e mensal, 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 anti-inflamatórios não hormonais (AINH's) em algum momento do estudo. A frequência de eventos adversos gastrintestinais superiores 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 gastrintestinais em nenhum dos grupos de tratamento no estudo BM 16549.

Eventos adversos do tipo *influenza-like*: foram relatados sintomas de síndrome gripal com ibandronato de sódio, 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 e 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 ibandronato de sódio 2,5 mg, administrado diariamente observado no estudo de fase II/III MF 4499, para prevenção (n = 163 pacientes com ibandronato de sódio, 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 ibandronato de sódio, 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 e de outras regiões orofaciais, incluindo o canal auditivo externo em pacientes tratados com ibandronato de sódio (vide item "Advertências e Precauções").
Desordens oculares: foram relatados eventos de inflamação ocular, como uveíte, episclerite e esclerite, com o uso de bisfosfonatos, incluindo ibandronato de sódio. Em alguns casos, esses eventos não foram resolvidos até a descontinuação do uso do bisfosfonato.
Desordens do sistema imune: foram relatados casos de reação anafilática / choque anafilático, incluindo eventos fatais, em pacientes tratados com ibandronato de sódio. Reações alérgicas incluindo exacerbação de asma foram relatadas.
Reações adversas cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e dermatite bolhosa foram relatadas.
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos: foram relatados casos de fraturas atípicas subtrocantéricas femorais e fraturas atípicas da diáfise femoral com o uso de bisfosfonatos, incluindo ibandronato de sódio, entretanto não foi estabelecida relação de causalidade.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se dispõe de informações específicas sobre o tratamento da superdose com ibandronato de sódio. 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 sua absorção. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registronº 1.0298.0425

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Fabricado por:
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av Francisco Samuel Lucchesi Filho 1039
Bragança Paulista SP 12929-600
CNPJ 49.475.833/0018-46
Indústria Brasileira

Registrado e distribuído por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/09/2026.



R_0425_09