

## Drogas para tratamento de doenças ósseas

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome do produto:** Bonviva®

**Nome genérico:** ibandronato de sódio

**Forma farmacêutica, via de administração e apresentações**

Solução injetável. Via intravenosa. Caixas contendo 1 ou 4 seringas preenchidas.

### USO ADULTO

#### Composição

Cada seringa preenchida de 3 mL contém:

*Princípio ativo:* 3,375 mg de sal monossódico, monoidratado de ibandronato de sódio equivalente a 3 mg de ácido ibandrônico em 3 mL de solução.

*Excipientes:* Cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio e água para injeção.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado 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 em mulheres na pós-menopausa.

Este medicamento pode reverter a perda óssea por inibir a reabsorção óssea e aumentar a massa óssea, mesmo que você não sinta ou perceba nenhuma diferença durante o tratamento, reduzindo os riscos de sofrer fraturas decorrentes da osteoporose pós-menopausa.

#### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

**Bonviva®** é indicado para tratamento da osteoporose pós-menopausa, para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Em um subgrupo de pacientes de maior risco de sofrer fraturas não-vertebrais (escore T <-3,0 DP no colo do fêmur), **Bonviva®** também demonstrou reduzir o risco de fraturas não-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

**Bonviva®**, assim como outros bisfosfonatos administrados por via intravenosa, pode provocar redução transitória dos níveis de cálcio no sangue.

- Antes de iniciar o tratamento com **Bonviva**<sup>®</sup>, a deficiência de cálcio e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral devem ser tratados. 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.

**Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses não é recomendado em pacientes com creatinina sérica >2,3 mg/dL ou com *clearance* de creatinina <30 mL/min pois não existem dados de estudos clínicos que tenham incluído tais pacientes (vide item *Farmacocinética em Populações Especiais*).

Pacientes portadores de doenças ou em uso de medicações concomitantes com potencial de efeitos adversos sobre o rim devem ser monitorados regularmente de acordo com a boa prática clínica durante o tratamento.

Deve-se ter cuidado para não administrar **Bonviva**<sup>®</sup> por via intra-arterial ou paravenosa, pois isso pode causar lesão tecidual.

Osteonecrose de mandíbula (ONM) foi descrita em pacientes tratados com bisfosfonatos. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com câncer submetidos a procedimentos dentários, mas alguns ocorreram em pacientes com osteoporose pós-menopausa ou outros diagnósticos. Fatores de risco conhecidos para osteonecrose de mandíbula incluem diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (p.ex., quimio ou radioterapia, corticosteróides) e comorbidades (p.ex., anemia, coagulopatia, infecção, doença dentária preexistente). A maioria dos casos notificados ocorreu em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos, mas alguns ocorreram em pacientes tratados por via oral.

Em pacientes que desenvolvem osteonecrose de mandíbula durante terapia com bisfosfonatos, cirurgias dentárias podem exacerbar a condição. Não existem dados disponíveis sugerindo que a interrupção do bisfosfonato reduza o risco de ONM em pacientes com necessidade de procedimentos dentários. O critério clínico do médico assistente deve orientar o plano de tratamento para cada paciente com base na avaliação individual do risco/benefício.

## **Uso durante a gravidez e lactação**

### Gravidez

Não existe experiência clínica com **Bonviva**<sup>®</sup> em gestantes.

### Lactação

Não se sabe se **Bonviva**<sup>®</sup> é excretado no leite humano.

**Bonviva**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

## **Precauções**

### Capacidade para dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos em relação à capacidade de dirigir ou operar máquinas.

## **Principais Interações medicamentosas**

### Interações entre drogas

Interações entre drogas clinicamente relevantes são consideradas improváveis, pois o ibandronato de sódio não inibe as enzimas hepáticas P450 e não induz o sistema do citocromo P450 de ratos. Além disso, em concentrações terapêuticas a ligação a proteínas plasmáticas é baixa sendo pouco provável que o ibandronato de sódio desloque outras drogas. O ibandronato de sódio é eliminado apenas por excreção renal e não sofre nenhuma biotransformação. A via secretora não parece incluir os sistemas de transporte ácido-básico envolvidos na excreção de outras drogas.

Estudos de interação farmacocinética em mulheres pós-menopausa demonstraram ausência de qualquer potencial interação com tamoxifeno ou terapia de reposição hormonal (estrógeno).

Não se observou nenhuma interação quando o ibandronato de sódio foi administrado concomitantemente com melfalano/prednisolona em pacientes com mieloma múltiplo.

Recomenda-se restrição absoluta à via intravenosa de administração.

#### Uso em crianças

**Bonviva**<sup>®</sup> destina-se apenas para uso em adultos. Não há experiência com o uso deste medicamento em pessoas com menos de 18 anos de idade.

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

**Informe ao seu 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**

### Dose e duração do tratamento

A dose recomendada de **Bonviva**<sup>®</sup> é uma injeção intravenosa de 3 mg (administrada em 15 a 30 segundos) a cada três meses.

Os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D.

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

### Conduta em caso de esquecimento

Se uma dose for perdida, a injeção deve ser aplicada assim que possível. A seguir, as injeções devem ser agendadas a intervalos de 3 meses a partir da data da última injeção.

**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.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Os eventos adversos possível ou provavelmente relacionados à medicação em estudo relatados por mais de 1% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> intravenoso foram: distúrbios gastrintestinais, dor abdominal, dispepsia, náuseas, prisão de ventre, diarreia, gastrite, dores musculares, dor nas juntas, sintomas semelhantes a gripe, fadiga, dor de cabeça, erupção cutânea, reações no local da injeção.

Sintomas gripais transitórios foram descritos em pacientes em uso de **Bonviva**<sup>®</sup> IV tipicamente em associação com a primeira dose. Esses sintomas são geralmente de curta duração, leves ou moderados e se resolvem espontaneamente com a continuação do tratamento.

**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 há nenhuma informação específica sobre tratamento de superdose com **Bonviva**<sup>®</sup> intravenoso.

Com base no conhecimento desta classe de compostos, a superdosagem intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Reduções clinicamente relevantes nos níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio devem ser corrigidas pela administração intravenosa de gluconato de cálcio, potássio ou fosfato de sódio e sulfato de magnésio, respectivamente.

## 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

#### Propriedades farmacodinâmicas

A ação farmacodinâmica do ibandronato de sódio é a inibição da reabsorção óssea. *In vivo*, o ibandronato de sódio evita a destruição óssea induzida experimentalmente por interrupção da função gonadal, retinóides, tumores ou extratos tumorais. Em ratos jovens (crescimento rápido), a reabsorção endógena dos ossos também é inibida, levando a aumento da massa óssea em comparação com animais não tratados.

Modelos de animais de laboratório confirmam que o ibandronato de sódio é um inibidor altamente potente da atividade osteoclástica. Em ratos em fase de crescimento, não houve evidência de prejuízo da mineralização, mesmo com doses mais de 5.000 vezes maiores do que a necessária para tratamento da osteoporose.

A potência e margem terapêutica elevadas do ibandronato de sódio permitem esquemas de administração mais flexíveis e tratamento intermitente com intervalos longos sem droga com doses comparativamente baixas.

A administração em longo prazo, diária ou intermitente (com intervalos prolongados sem droga) em ratos, cães e macacos está associada a formação de osso de qualidade normal e/ou resistência mecânica aumentada, mesmo com doses acima da dose farmacologicamente preconizada, incluindo o intervalo tóxico. Em humanos, confirmou-se a eficácia da administração oral, tanto diária quanto intermitente do ibandronato de sódio, com intervalo livre de droga de 9 a 10 semanas no estudo clínico MF4411, no qual **Bonviva**<sup>®</sup> demonstrou eficácia antifratura.

Doses orais diária e intermitente (com intervalo sem droga de 9 a 10 semanas) e intravenosas de **Bonviva**<sup>®</sup> em mulheres pós-menopáusicas produziram alterações bioquímicas indicativas de inibição da reabsorção óssea dependente da dose.

A injeção intravenosa de **Bonviva**<sup>®</sup> reduziu os níveis séricos de CTX em 3 a 7 dias a partir do início do tratamento e os níveis de osteocalcina em 3 meses.

Após interrupção do tratamento, ocorre reversão para os níveis patológicos de reabsorção óssea elevada pré-tratamento, associados à osteoporose pós-menopausa.

A análise histológica de biópsias ósseas depois de dois e três anos de tratamento de mulheres pós-menopáusicas com doses de 2,5 mg de **Bonviva**<sup>®</sup> diariamente e doses IV intermitentes de até 1 mg a cada 3 meses mostraram osso de qualidade normal e sem defeito de mineralização.

#### 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 inibindo especificamente a atividade osteoclástica, sem interferir com o recrutamento de osteoclastos. A ação seletiva do ibandronato de sódio sobre o tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade deste composto pela hidroxiapatita, que representa a matriz mineral do osso.

O ibandronato de sódio reduz a reabsorção óssea sem nenhum efeito direto sobre a formação óssea. Em mulheres pós-menopáusicas, reduz a taxa elevada de remodelamento ósseo para os níveis da pré-menopausa, levando a ganho progressivo de massa óssea.

A administração diária ou intermitente do ibandronato de sódio resulta em redução da reabsorção óssea, refletida pelos níveis reduzidos de marcadores bioquímicos séricos e urinários de remodelamento ósseo, aumento da densidade mineral óssea (DMO) e redução da incidência de fraturas.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

Os efeitos farmacológicos do ibandronato de sódio não estão diretamente relacionados às concentrações plasmáticas reais, porque o sítio de ação é o osso. Isto foi demonstrado em diversos estudos em animais de laboratório e no homem, nos quais se observou eficácia equivalente do ibandronato de sódio com os esquemas diário e intermitente (intervalo sem droga de 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 nesse período.

As concentrações plasmáticas de ibandronato de sódio aumentam de forma proporcional à dose após administração intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

#### Distribuição

Após exposição sistêmica inicial, o ibandronato liga-se rapidamente aos ossos ou é excretado na urina. Em humanos, o volume terminal aparente de distribuição é de pelo menos 90 litros e a quantidade da dose que atinge o osso é estimada em 40 a 50% da dose circulante. A ligação a proteínas do plasma humano é baixa (aproximadamente 85% em concentrações terapêuticas) e, portanto, existe baixo potencial para interação entre drogas devido a deslocamento.

#### Metabolismo

Não há evidência de que o ibandronato de sódio seja metabolizado em animais ou no homem.

#### Eliminação

Após administração intravenosa, o ibandronato de sódio é removido da circulação através de captação óssea (40-50%) e o restante é eliminado inalterado pelos rins.

O intervalo de meias-vidas aparente observado depende da dose e da sensibilidade do ensaio, mas a meia-vida terminal aparente geralmente fica no intervalo entre 10 e 72 horas. Os níveis

plasmáticos iniciais diminuem rapidamente, atingindo 10% dos valores máximos 3 horas depois de administração intravenosa ou oral.

O *clearance* total do ibandronato de sódio é baixo, com valores médios na faixa de 84 a 160 mL/min. O *clearance* renal (aproximadamente 60 mL/min em mulheres pós-menopáusicas saudáveis) é responsável por 50 a 60% do *clearance* total e está relacionado ao *clearance* de creatinina. A diferença entre os *clearances* aparente total e renal é considerada um reflexo da captação pelo osso.

### Farmacocinética em Populações Especiais

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

**Raça:** Não existe evidência de diferenças inter-étnicas clinicamente relevantes entre asiáticos e brancos na eliminação do ibandronato de sódio. Existem poucos dados disponíveis em pacientes de origem negra.

**Pacientes com insuficiência renal:** O *clearance* renal do ibandronato de sódio em pacientes com diversos graus de insuficiência renal relaciona-se linearmente com o *clearance* de creatinina (CLCr).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (CLCr  $\geq 30$  mL/min).

Em indivíduos com insuficiência renal (CLCr  $\leq 30$  mL/min) que receberam 0,5 mg IV, os *clearances* total, renal e não-renal diminuíram em 67%, 77% e 50%, respectivamente. No entanto, não se observou redução na tolerabilidade associada com o aumento na exposição.

**Pacientes com insuficiência hepática:** Não existem dados farmacocinéticos em pacientes com comprometimento hepático. O fígado não exerce papel significativo no *clearance* do ibandronato de sódio, que não é metabolizado e sim eliminado por excreção renal e por captação pelo osso. Desta forma, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. Além disso, como a ligação protéica do ibandronato de sódio é baixa (85%) em concentrações terapêuticas, a hipoproteinemia da hepatopatia severa tem baixa probabilidade de levar a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

**Pacientes idosos:** Como o ibandronato de sódio não é metabolizado, a única diferença esperada entre pacientes geriátricos e jovens na eliminação do ibandronato de sódio está relacionada a alterações da função renal relacionadas à idade (vide item *Pacientes com insuficiência renal*). Não é necessário ajuste de dose em decorrência da idade.

**Crianças:** Não existem dados sobre o uso de **Bonviva**<sup>®</sup> em pacientes com menos de 18 anos de idade.

### **Segurança pré-clínica**

Foram observados efeitos tóxicos em animais apenas em exposições consideradas excessivamente maiores do que a exposição máxima em humanos, indicando pouca relevância no uso clínico.

### Carcinogenicidade

Não foram observadas alterações indicativas de potencial carcinogênico ou genotóxico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Tratamento da osteoporose pós-menopausa

#### **Bonviva® 2,5 mg por dia**

Demonstrou-se redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na incidência de novas fraturas vertebrais morfológicas radiológicas e clínicas em um estudo de fraturas randomizado, duplo-cego, controlado com placebo de 3 anos de duração (MF 4411)<sup>1</sup>. **Bonviva®** foi avaliado em doses orais de 2,5 mg diariamente e 20 mg de forma intermitente (12 doses de 20 mg em dias alternados a cada ciclo de 3 meses, seguidas por intervalo de 9 a 10 semanas sem administração de droga). **Bonviva®** foi administrado 60 minutos antes da primeira refeição ou ingestão de líquidos do dia (período de jejum pós-administração). O estudo incluiu 2.946 mulheres com 55 a 80 anos de idade (2.928 foram elegíveis para eficácia) há pelo menos 5 anos na pós-menopausa e que apresentavam DMO na coluna lombar 2 a 5 desvios-padrão (DP) abaixo da média pré-menopausa (escore T) em pelo menos uma vértebra [L1-L4] e que apresentavam uma a quatro fraturas vertebrais preexistentes. Todas as pacientes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia.

Ambos os esquemas testados de **Bonviva®** resultaram em redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na incidência de novas fraturas vertebrais. O esquema de 2,5 mg diariamente reduziu a ocorrência de novas fraturas vertebrais radiológicas em 62% ao longo dos três anos de duração do estudo. Fraturas vertebrais clínicas também foram reduzidas em 49%. O potente efeito nas fraturas vertebrais refletiu-se, além de tudo, em redução estatisticamente significativa na perda de estatura em comparação com placebo.

O efeito antifratura foi constante durante o período de 3 anos de duração do estudo. Não houve indicação de perda de efeito com o passar do tempo.

Embora o estudo clínico de fraturas do ibandronato de sódio não tenha sido especificamente desenhado para demonstrar eficácia contra fraturas não-vertebrais, observou-se redução de risco relativo de 69% nas fraturas não-vertebrais em um subgrupo de pacientes com maior risco de fraturas (escore T no colo do fêmur < -3,0 DP), magnitude essa semelhante à demonstrada para fraturas vertebrais. A observação de eficácia em fraturas não-vertebrais em subgrupos de alto risco é compatível com achados de estudos clínicos para outros bisfosfonatos.

O aumento na DMO da coluna lombar em três anos em comparação ao placebo foi de 5,3% com o esquema de administração diária. Em comparação com o nível inicial, esse aumento foi de 6,5%<sup>1</sup>.

Os marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo (CTX urinário e osteocalcina sérica) mostraram o padrão esperado de supressão para níveis pré-menopausa<sup>2</sup> e atingiram supressão máxima em 3 a 6 meses. Observou-se redução clinicamente significativa de 50% e 78% nos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea a partir de um mês do início do tratamento com **Bonviva®** 2,5 mg diariamente e 20 mg de forma intermitente, respectivamente<sup>3</sup>. As reduções nos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo tornaram-se evidentes 7 dias a partir do início do tratamento<sup>4</sup>.

#### **Bonviva® 3 mg IV a cada 3 meses**

##### *Densidade mineral óssea (DMO)*

A administração de **Bonviva®** 3 mg IV a cada 3 meses demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto a administração oral de **Bonviva®** 2,5 mg diariamente no aumento da densidade mineral óssea em um estudo de não-inferioridade, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de dois anos

(BM 16550) em mulheres na pós-menopausa (1386 mulheres entre 55 - 80 anos) com osteoporose (densidade mineral óssea na coluna vertebral lombar com escore T inferior a -2,5 DP na avaliação inicial). Todas as pacientes receberam 400 UI de vitamina D e 500mg de cálcio como suplementação diária. Isto foi demonstrado tanto na análise primária do primeiro ano, quanto na análise confirmatória do objetivo no segundo ano (Tabela 1).

A análise primária dos dados em um ano, e a análise confirmatória aos 2 anos, do estudo BM16550 demonstraram a não-inferioridade do regime de dosagem de **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses quando comparado a administração oral de **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente em termos de aumentos médios na densidade mineral óssea da coluna lombar, quadril total, colo do fêmur e trocânter (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 16550.**

	Dados de um ano do estudo BM 16550		Dados de dois anos do estudo BM 16550	
	<b>Bonviva</b> <sup>®</sup> 2,5 mg diariamente (N=377)	<b>Bonviva</b> <sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses (N=365)	<b>Bonviva</b> <sup>®</sup> 2,5 mg diariamente (N=334)	<b>Bonviva</b> <sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses (N=334)
Variação média relativa da linha inicial % (IC = 95%)				
DMB da coluna lombar (L2-L4)	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
DMB do quadril total	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
DMB do colo femoral	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
DMB do trocanter	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Além disso, **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses demonstrou ser superior a **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente por aumentar a densidade mineral óssea da coluna lombar numa análise prospectivamente planejada em um ano,  $p < 0,001$ , e em dois anos,  $p < 0,001$ .

Para a densidade mineral óssea da coluna lombar, 92,1% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses tiveram aumentos na densidade mineral óssea ou mantiveram igual ao valor inicial, ao fim de um ano de tratamento (i.e. foram respondedores) quando comparados com 84,9% dos pacientes recebendo **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente ( $p = 0,002$ ). Após dois anos de tratamento, 92,8% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV e 84,7%, dos pacientes que receberam **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente tiveram aumentos na densidade mineral óssea total da coluna lombar ou mantiveram igual ao valor inicial ( $p = 0,001$ )<sup>5, 6, 8</sup>.

Para a densidade mineral óssea do quadril total, 82,3% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses foram respondedores em um ano comparados com 75,1% dos pacientes que receberam **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg ( $p = 0,002$ ). Após dois anos de tratamento, 85,6% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV e 77,0%, dos pacientes que receberam 2,5 mg diariamente tiveram aumentos na densidade mineral óssea total do quadril superior ou mantiveram igual ao valor inicial ( $p = 0,004$ )<sup>5, 6, 8</sup>.

A proporção de pacientes nas quais a DMO aumentou ou se manteve em um ano, tanto na coluna lombar como no quadril total, foi de 76,2% no braço 3 mg IV a cada 3 meses e 67,2% no braço 2,5 mg diariamente (p = 0,007). Em dois anos, a proporção de pacientes que atingiram este critério foi de 80,1% no braço 3 mg IV a cada 3 meses e 68,8% no braço 2,5 mg diariamente, respectivamente (p = 0,001)<sup>5, 6, 8</sup>.

#### *Marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo*

Reduções clinicamente significativas nos níveis séricos de CTX foram observadas em todos os momentos analisados. Em 12 meses, as alterações medianas relativas ao valor inicial foram de 58,6% com o esquema de 3 mg IV a cada 3 meses e de 62,6% com o esquema de 2,5 mg diariamente, com 64,9% dos pacientes que receberam 3 mg IV a cada 3 meses sendo identificados como respondedores (definidos como redução >50% vs valor inicial) em comparação com 64,8% dos pacientes recebendo 2,5 mg diariamente<sup>5, 6</sup>. Reduções dos níveis séricos CTX foram mantidas durante os 2 anos, com mais da metade dos pacientes identificados como respondedores nos dois grupos de tratamento<sup>5, 6, 8</sup>.

Com base nos resultados do estudo de não-inferioridade (BM 16550), espera-se que **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas quanto **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente<sup>7, 8</sup>.

#### **Referências bibliográficas**

1. 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.
2. 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, Wiczorek L. Martin Dunitz Ltd. 2001, 149-157;
3. 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.
4. 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;
5. Sherry CL, Kinberg J, Ward P. Randomized, double-blind, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of two IV ibandronate dose regimens (2 mg q 2 mo and 3 mg q 3 mo) with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: Year 1 Results (BM16550-DIVA). Research Report 1016092. November 5, 2004.
6. Carlyon T. Clinical Efficacy (US) (Ibandronate IV 3 mg/3 mL) Research Report Number 1013448, November 2004.
7. Doran T. Clinical Overview (US) (Ibandronate IV 3 mg/3 mL) Research Report Number 1013448, November 2004.
8. Fox D. Randomized double blind, parallel groups, multicenter study to compare the efficacy and safety of two IV ibandronate dose regimens (2mg q 2mo and 3mg q 3mo) with 2.5 mg daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. Year 2 Results. Clinical Study Report BM 16550. Research Report 10190012. September 29, 2005.

### **3. INDICAÇÕES**

**Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg intravenoso a cada 3 meses é indicado para tratamento da osteoporose pós-menopausa, para reduzir o risco de fraturas vertebrais.

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

*Tratamento da Osteoporose:* O diagnóstico de osteoporose pode ser confirmado por uma massa óssea baixa (escore T < -2,0 DP) e presença e/ou história de fratura osteoporótica, ou massa óssea baixa (escore T < -2,5 DP) na ausência de fratura osteoporótica preexistente comprovada.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**Bonviva**<sup>®</sup> é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibandronato de sódio ou a qualquer dos excipientes.

**Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses é contra-indicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida (vide item *Advertências*).

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

Modo de usar:

- **Bonviva**<sup>®</sup> deve ser administrado por injeção intravenosa durante 15 a 30 segundos.
- Quando o produto for administrado através de acesso venoso prévio “*piggyback*”, deve-se utilizar apenas soro fisiológico ou solução de dextrose 5% como diluente.
- Recomenda-se restrição absoluta à via intravenosa para administração.
- A solução para injeção, a seringa e a agulha não utilizadas devem ser descartadas de acordo com as exigências locais.
- A injeção se destina a uso único. Apenas seringas contendo solução translúcida, sem partículas, devem ser usadas.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

#### 6. POSOLOGIA

A dose recomendada de **Bonviva**<sup>®</sup> é uma injeção intravenosa de 3 mg (administrada durante 15 a 30 segundos) a cada três meses.

Os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D.

Se uma dose for perdida, a injeção deve ser aplicada assim que possível. Posteriormente, as injeções devem ser agendadas a intervalos de 3 meses a partir da data da última injeção.

#### 7. ADVERTÊNCIAS

Advertências e precauções:

**Bonviva**<sup>®</sup>, assim como outros bisfosfonatos administrados por via intravenosa, pode provocar redução transitória dos valores séricos de cálcio. Portanto, hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo ósseo e mineral devem ser efetivamente tratados antes de se iniciar a terapia com **Bonviva**<sup>®</sup> injetável. Ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante e todos os pacientes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D.

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. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* 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 adversos renais associados ao aumento na exposição. O ibandronato foi bem tolerado em indivíduos com graus variados de insuficiência renal, incluindo indivíduos com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min), insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 40 a 70 mL/min) e em pacientes com doença renal em estágio final.

Entretanto, **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses não é recomendado para uso em pacientes com creatinina sérica >2,3 mg/dL ou com *clearance* de creatinina (medido ou estimado) <30 mL/min pois não existem dados de estudos clínicos que incluíram tais pacientes (vide item *Farmacocinética em Populações Especiais*) e 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.

Pacientes portadores de doenças ou em uso de medicações concomitantes com potencial de efeitos adversos sobre o rim devem ser monitorados regularmente de acordo com a boa prática clínica durante o tratamento.

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.

Deve-se ter cuidado para não administrar **Bonviva**<sup>®</sup> por via intra-arterial ou paravenosa, pois isso pode causar lesão tecidual.

Osteonecrose de mandíbula (ONM) foi descrita em pacientes tratados com bisfosfonatos. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com câncer submetidos a procedimentos dentários, mas alguns ocorreram em pacientes com osteoporose pós-menopausa ou outros diagnósticos. Fatores de risco conhecidos para osteonecrose de mandíbula incluem diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (p.ex., quimio ou radioterapia, corticosteróides) e comorbidades (p.ex., anemia, coagulopatia, infecção, doença dentária preexistente). A maioria dos casos notificados ocorreu em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos, mas alguns ocorreram em pacientes tratados por via oral.

Em pacientes que desenvolvem osteonecrose de mandíbula durante terapia com um bisfosfonato, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Não existem dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do bisfosfonato reduza o risco de ONM em pacientes com necessidade de procedimentos dentários. O critério clínico do médico assistente deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação individual do risco/benefício.

#### Capacidade para dirigir e operar Máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do ibandronato em relação à capacidade de dirigir ou operar máquinas.

#### **Gestação e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Não foram realizados estudos específicos com o esquema de administração trimestral. Nos estudos de administração IV diária, não houve nenhuma evidência de efeito tóxico fetal direto ou teratogênico do ibandronato de sódio em ratos e coelhos. O ganho de peso corporal foi reduzido na geração F<sub>1</sub> de ratos. Outros efeitos adversos do ibandronato de sódio em estudos de toxicidade reprodutiva no rato foram os observados com bisfosfonatos como classe e incluem redução do número de locais de implantação, interferência com o parto natural (distócia) e aumento de variações viscerais (síndrome ureter-pelve-renal).

Não existe experiência clínica com **Bonviva**<sup>®</sup> em gestantes.

### Lactação

Em ratas lactantes tratadas com 0,08 mg/kg/dia de ibandronato de sódio IV, a concentração máxima de ibandronato de sódio no leite materno de 8,1 ng/mL foi observada nas primeiras 2 horas após a administração IV. Depois de 24 horas, a concentração no leite e no plasma era semelhante e correspondia a aproximadamente 5% da concentração medida após 2 horas.

Não se sabe se **Bonviva**<sup>®</sup> é excretado no leite humano.

**Bonviva**<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

**Bonviva**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

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

Pacientes com insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose (vide item *Farmacocinética em Populações Especiais*).

Pacientes com insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com creatinina sérica  $\leq 2,3$  mg/dL ou quando o *clearance* de creatinina (medido ou estimado) for  $\geq 30$  mL/min.

**Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses não é recomendado para uso em pacientes com creatinina sérica  $> 2,3$  mg/dL ou com *clearance* de creatinina (medido ou estimado)  $< 30$  mL/min pois não existem dados de estudos clínicos que incluíram tais pacientes (vide item *Farmacocinética em Populações Especiais*).

Pacientes idosos: Não é necessário ajuste da dose.

Crianças: A segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade.

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### *Interações entre Drogas*

Como o ibandronato de sódio não inibe as principais isoenzimas hepáticas humanas P450 e nem induz o sistema do citocromo P450 em ratos, considera-se pouco provável que ocorra interação entre drogas clinicamente relevantes. Além disso, em concentrações terapêuticas, a ligação a proteínas plasmáticas é baixa e, portanto, é pouco provável que o ibandronato de sódio desloque outras drogas. O ibandronato de sódio é eliminado por excreção renal apenas e não sofre biotransformação. A via secretora não parece incluir os sistemas de transporte ácido-básico envolvidos com a excreção de outras drogas.

Estudos de interação farmacocinética em mulheres pós-menopáusicas demonstraram ausência de qualquer potencial de interação com tamoxifeno ou terapia de reposição hormonal (estrogênio).

Não se observou nenhuma interação quando o ibandronato de sódio foi administrado concomitantemente com melfalano/prednisolona em pacientes com mieloma múltiplo.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

## Informações obtidas dos estudos clínicos

### *Tratamento da osteoporose pós-menopausa*

#### Administração oral (2,5 mg por dia)

A segurança de **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente foi avaliada em 1.251 pacientes tratados em quatro estudos clínicos controlados com placebo; 73% desses pacientes eram provenientes do estudo principal antifratura de três anos (MF 4411) de duração. O perfil de segurança global de **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente em todos esses estudos foi semelhante ao placebo. A proporção total de pacientes que apresentaram uma reação adversa à droga, isto é, um evento adverso possível ou provavelmente relacionado com a medicação em estudo, no estudo de tratamento principal (MF 4411) foi de 19,8% para **Bonviva**<sup>®</sup> e de 17,9% para placebo.

#### Administração intravenosa (3 mg a cada 3 meses)

Em um estudo de dois anos em mulheres com osteoporose pós-menopausa (BM16550), demonstrou-se que a segurança geral de **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses e **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente é semelhante. A proporção total de pacientes que apresentaram uma reação adversa à droga, isto é, evento adverso possível ou provavelmente relacionado à medicação em estudo, foi de 26,0% e 28,6% para **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses e 20,4% e 22,6% para **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente após um e dois anos, respectivamente. A maioria das reações adversas à droga foi de intensidade leve a moderada e não levou à interrupção da terapia.

As Tabelas 1 e 2 apresentam os eventos adversos após um e dois anos de tratamento, respectivamente, do estudo principal de fase III - BM16550, relatados como possível ou provavelmente relacionados à medicação em estudo, em mais de 1% dos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses ou placebo IV injetável mais **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente. Reações adversas à droga relatadas nos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV, a cada 3 meses, numa frequência igual ou inferior nos pacientes tratados por via oral, foram excluídas. As Tabelas 1 e 2 também mostram os eventos adversos nos pacientes tratados durante os 3 anos com **Bonviva**<sup>®</sup> 2,5 mg diariamente no estudo principal anti-fratura (MF4411).

Para ambos os estudos, estão listadas as reações adversas que ocorreram com uma maior incidência nos pacientes tratados com **Bonviva**<sup>®</sup> comparativamente com os tratados com placebo no estudo MF4411. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1. Reações adversas comuns (>1/100, ≤1/10) no estudo de fase III em osteoporose BM 16550 (estudo de um ano) após um ano de tratamento e no estudo de fase III antifratura MF 4411 (estudo de três anos) que foram consideradas pelo investigador como possivelmente ou provavelmente relacionadas com o medicamento em estudo**

Sistema de Órgãos/Reação Adversa à Droga	Estudo de 1 ano (BM 16550)		Estudo de 3 anos (MF 4411)	
	Ibandronato 3 mg IV 3/3 m (N = 469) Nº (%) RAD	Placebo IV + Ibandronato 2,5 mg/dia (N = 465) Nº (%) RAD	Ibandronato 2,5 mg/dia (N = 977) Nº (%) RAD	Placebo (N = 975) Nº (%) RAD
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Gastrite	5 (1,1)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarréia	5 (1,1)	2 (0,4)	14 (1,4)	10 (1,0)
Dor abdominal	13 (2,8)	15 (3,2)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dispepsia	12 (2,6)	18 (3,9)	40 (4,1)	26 (2,7)
Náusea	8 (1,7)	12 (2,6)	18 (1,8)	22 (2,3)
Obstipação	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos</b>				
Dor musculoesquelética	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Artralgia	11 (2,3)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Mialgia	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
<b>Distúrbios gerais</b>				
Síndrome gripal*	22 (4,7)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fadiga	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>				
Cefaléia	5 (1,1)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
<b>Distúrbios cutâneos</b>				
Erupção cutânea	4 (0,9)	3 (0,6)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA versão 7.0

\* Foram relatados sintomas transientes de síndrome gripal em pacientes que receberam **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses, tipicamente em associação com a primeira dose. 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. Esses sintomas são geralmente de curta duração, leves ou moderados e se resolvem com a continuação do tratamento sem necessidade de intervenção medicamentosa.

**Tabela 2. Reações adversas comuns (>1/100, ≤1/10) no estudo de fase III em osteoporose BM 16550 após dois anos de tratamento (resultados cumulativos) e no estudo de fase III antifratura MF 4411 (estudo de três anos) que foram consideradas pelo investigador como possivelmente ou provavelmente relacionadas com o medicamento em estudo**

Sistema de Órgãos/Reação Adversa à Droga	Estudo de 2 anos (BM 16550)		Estudo de 3 anos (MF 4411)	
	Ibandronato 3 mg IV 3/3 m (N = 469) Nº (%) RAD	Placebo IV + Ibandronato 2,5 mg/dia (N = 465) Nº (%) RAD	Ibandronato 2,5 mg/dia (N = 977) Nº (%) RAD	Placebo (N = 975) Nº (%) RAD
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Gastrite	6 (1,3)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarréia	5 (1,1)	3 (0,6)	14 (1,4)	10 (1,0)
Dor abdominal	17 (3,6)	21 (4,5)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dispepsia	14 (3,0)	19 (4,1)	40 (4,1)	26 (2,7)
Náusea	8 (1,7)	13 (2,8)	18 (1,8)	22 (2,3)
Obstipação	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos</b>				
Dor musculoesquelética	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Artralgia	13 (2,8)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Mialgia	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
Dor nas costas	5 (1,1)	1 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
<b>Distúrbios gerais</b>				
Síndrome gripal*	21 (4,5)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fadiga	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>				
Cefaléia	6 (1,3)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
<b>Distúrbios cutâneos</b>				
Erupção cutânea	4 (0,9)	4 (0,9)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA versão 8.0

\* Foram relatados sintomas transientes de síndrome gripal em pacientes que receberam **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses, tipicamente em associação com a primeira dose. 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. Esses sintomas são geralmente de curta duração, leves ou moderados e se resolvem com a continuação do tratamento sem necessidade de intervenção medicamentosa.

Reações adversas ocorridas com uma frequência de inferior ou igual a 1% no estudo BM16650 que foram consideradas pelo investigador como possivelmente ou provavelmente relacionadas com o medicamento em estudo:

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

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

Distúrbios musculoesqueléticos: dor óssea

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia, reações no local de injeção

Distúrbios vasculares: flebite, tromboflebite

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

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade

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

### Resultados laboratoriais anormais

Não houve evidência de alterações laboratoriais indicativas de disfunção hepática, renal ou do sistema hematológico, hipocalcemia ou hipofosfatemia com **Bonviva**<sup>®</sup> 3 mg IV a cada 3 meses.

### Experiência Pós-Comercialização

Desordens musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo:

Osteonecrose de mandíbula foi descrita muito raramente 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 há nenhuma informação específica para tratamento de superdosagem com **Bonviva**<sup>®</sup>.

Com base no conhecimento dessa classe de compostos, a superdosagem intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Reduções clinicamente relevantes nos níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio devem ser corrigidas pela administração intravenosa de gluconato de cálcio, potássio ou fosfato de sódio e sulfato de magnésio, respectivamente.

## 12. ARMAZENAGEM

### Cuidados de conservação

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 n° 4288

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça  
por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemanha

Embalado por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado e distribuído no Brasil 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

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**www.roche.com.br**

**P**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

N<sup>o</sup> do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 4.0