**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido
Contém 154,6 mg de lactose anidra (equivalente a 162,75 mg de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película
Comprimido revestido por película, branco a esbranquiçado, de forma oblonga, com inscrição "BNVA" numa das faces e "150" na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco aumentado de fratura (ver secção 5.1).
Foi demonstrada a redução do risco de fraturas vertebrais, a eficácia nas fraturas do colo do fémur não foi estabelecida.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de 150 mg uma vez por mês. O comprimido deverá ser tomado de preferência sempre no mesmo dia de cada mês.

Bonviva deve ser tomado após o jejum noturno (de pelo menos 6 horas) e 1 hora antes da ingestão da primeira refeição ou bebida (se esta não for água) do dia (ver secção 4.5) ou de qualquer outro medicamento ou suplemento (incluindo cálcio), administrado por via oral.

No caso de omissão de uma dose, os doentes devem ser instruídos a tomar um comprimido de Bonviva 150 mg na manhã seguinte do dia em que se lembrarem, exceto se a dose seguinte estiver programada para daí a menos de 7 dias. Posteriormente, os doentes devem voltar a tomar o comprimido uma vez por mês, na data originalmente estabelecida para a administração.
Se a dose seguinte estiver programada para um dos 7 dias seguintes os doentes deverão aguardar até ao dia originalmente estabelecido para a administração da dose seguinte e depois continuar a tomar o comprimido uma vez por mês, tal como anteriormente.
Os doentes não devem tomar dois comprimidos na mesma semana.

Se a ingestão diária de cálcio e/ou de vitamina D for inadequada os doentes devem tomar um suplemento (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os

benefícios e potenciais riscos de Bonviva em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

*Populações especiais*
*Doentes com compromisso renal*
Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda Bonviva a doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 4.4 e secção 5.2).
Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, nos quais a depuração da creatinina apresente um valor igual ou superior a 30 ml/min.

*Doentes com compromisso hepático*
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

*População idosa (> 65 anos)*
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

*População pediátrica*
Bonviva não se destina para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade e Bonviva não foi estudado nesta população (ver secção 5.1 e secção 5.2).

Modo de administração
Para utilização por via oral.

- Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com o auxílio de um copo de água (180 a 240 ml) estando a doente sentada ou em pé, em posição vertical. Águas com uma elevada concentração de cálcio não devem ser utilizadas. Se houver preocupação quanto à existência de níveis de cálcio potencialmente elevados na água da torneira (água dura), recomenda-se usar água engarrafada com um baixo teor mineral
- As doentes não devem deitar-se durante a hora que se segue à toma de Bonviva
- A água é a única bebida que deve ser tomada com Bonviva
- As doentes não devem mastigar nem chupar o comprimido devido ao potencial para ulceração orofaríngea.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao ácido ibandrónico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipocalcemia
- Anomalias do esófago que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como aperto ou acalasia
- Incapacidade de permanecer de pé ou sentada na posição vertical durante, pelo menos, 60 minutos.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipocalcemia
A hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início da terapêutica com Bonviva. Também deve ser eficazmente tratado qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral. É importante, em todos os doentes, uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Irritação gastrointestinal
Os bifosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa gastrointestinal alta. Devido a estes possíveis efeitos irritantes e ao potencial para agravamento da doença subjacente, deve-se ter precaução quando se administra Bonviva a doentes com problemas gastrointestinais superiores ativos (por ex., esófago de Barrett, disfagia, outras doenças esofágicas, gastrite, duodenite ou úlceras).
Foram notificadas reações adversas em doentes a receber tratamento com bifosfonatos orais, tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, em alguns casos graves e requerendo

hospitalização, raramente com hemorragia ou seguidas de aperto ou perfuração esofágica. O risco de experiências adversas esofágicas graves parece ser superior em doentes que não seguem as instruções posológicas e/ou que continuam a tomar os bifosfonatos orais após desenvolverem sintomas sugestivos de irritação esofágica. Os doentes devem prestar particular atenção e serem capazes de seguir as instruções posológicas (ver secção 4.2).
Os médicos devem estar alerta para quaisquer sinais ou sintomas indicativos de uma possível reação esofágica, e os doentes devem ser instruídos no sentido de descontinuar o Bonviva e procurar ajuda médica se desenvolverem disfagia, odinofagia, dor retro-esternal ou aparecimento ou agravamento de azia.
Embora não tenha sido observado um aumento de risco em ensaios clínicos controlados, ocorreram notificações pós-comercialização de úlceras gástricas e duodenais com a utilização de bifosfonatos orais, algumas graves e com complicações.

Deve ter-se precaução durante a administração concomitante de Bonviva com AINEs, uma vez que quer os bifosfonatos quer os Anti-Inflamatórios Não Esteroides estão associados a irritação gastrointestinal.

Osteonecrose da mandíbula
Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com Bonviva para a osteoporose (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com Bonviva em doentes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: corticoides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações dentárias.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com Bonviva. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com Bonviva.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescritor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Bonviva até à resolução da situação e os fatores de risco minimizados quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo
Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur
Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.
Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta (ver secção 4.8).

*Fraturas atípicas de outros ossos longos*
Também foram notificadas fraturas atípicas de outros ossos longos, como o cúbito e a tíbia, em doentes a receber tratamento prolongado. Tal como as fraturas atípicas do fémur, estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor prodrómica antes de apresentarem uma fratura completa. Em casos de fratura do cúbito, esta pode estar associada a esforço repetitivo associado à utilização prolongada de auxiliares de marcha (ver secção 4.8).

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

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

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

*Interação medicamento-alimentos*
De um modo geral, a biodisponibilidade oral do ácido ibandrónico diminui na presença de alimentos. Em particular, os produtos contendo cálcio, incluindo o leite, e outros catiões polivalentes (tais como alumínio, magnésio ou ferro), poderão interferir com a absorção de Bonviva, o que é consistente com os resultados obtidos nos estudos em animais. Assim, os doentes devem estar em jejum noturno (pelo menos 6 horas) antes de tomar Bonviva e assim devem continuar durante mais uma hora após a sua ingestão (ver secção 4.2).

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

Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos administrados por via oral contendo catiões polivalentes
Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos administrados por via oral contendo catiões polivalentes (tais como alumínio, magnésio ou ferro), poderão interferir com a absorção de Bonviva. Assim, os doentes não devem tomar nenhum outro medicamento por via oral, pelo menos nas 6 horas anteriores à toma de Bonviva e até 1 hora após a sua toma.

Ácido acetilsalicílico e AINEs

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

Bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de protões
Dos mais de 1500 doentes participantes no estudo BM 16549, comparando a administração mensal com a administração diária de ácido ibandrónico, 14 % e 18 % utilizavam bloqueadores da histamina (H2) ou inibidores da bomba de protões após um ano e dois anos respetivamente. Entre estes doentes, a incidência de acontecimentos do trato gastrointestinal superior nos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês foi semelhante à observada entre os doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas, a administração intravenosa de ranitidina provocou um aumento da biodisponibilidade do ácido ibandrónico de cerca de 20 %, provavelmente em resultado da diminuição da acidez gástrica. No entanto, uma vez que este aumento se encontra dentro da variabilidade normal da biodisponibilidade do ácido ibandrónico, não se considera necessário o ajuste da dose quando Bonviva é administrado com antagonistas dos recetores H2 ou outros fármacos que aumentem o pH gástrico.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Bonviva destina-se apenas a mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres com potencial para engravidar. Não existem dados adequados da utilização de ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram alguma toxicidade a nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.
Bonviva não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação
Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efetuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa.
Bonviva não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade
Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efetuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

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

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas notificadas com maior gravidade são reação anafilática/choque anafilático, fraturas atípicas do fémur, osteonecrose da mandíbula, irritação gastrointestinal, inflamação ocular (ver parágrafo “Descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).
As reações adversas notificadas com mais frequência são artralgia e sintomas tipo gripe. Estes sintomas estão tipicamente associados à primeira dose, geralmente de curta duração, de intensidade ligeira ou moderada e geralmente desaparecem com a continuação do tratamento, sem a necessidade de medidas corretivas (ver parágrafo "Estado gripal").

Tabela de reações adversas

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

Num estudo com duração de dois anos, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (BM 16549), a segurança global de Bonviva 150 mg uma vez por mês e de ácido ibandrónico 2,5 mg uma vez por dia, foi semelhante. A proporção total de doentes que teve uma reação adversa foi de 22,7 % e 25,0 % para o Bonviva 150 mg uma vez por mês, após um ano e dois anos, respetivamente. Na maioria dos casos essas reações não conduziram à suspensão da terapêutica.

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e por categoria de frequência. As categorias de frequência definem-se usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

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

| **Classes de Sistemas de Órgãos** | **Frequentes** | **Pouco frequentes** | **Raros** | **Muito raros** | **Desconhecido** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Doenças do sistema imunitário** | | Exacerbação da asma | Reação de hipersensibilidade | Reação anafilática/choque anafilático*† | |
| **Doenças do sistema nervoso** | Cefaleia | Tonturas | | | |
| **Afeções oculares** | | | Inflamação ocular*† | | |
| **Doenças gastrointestinais*** | Esofagite, Gastrite, Afeção de refluxo gastroesofágico, Dispepsia, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas | Esofagite incluindo ulcerações ou apertos esofágicos e disfagia, Vómito, Flatulência | Duodenite | | |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Erupção cutânea | | Angioedema, Edema facial, Urticária | Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa† | |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | hipocalcemia | | | |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Artralgia, Mialgia, Dor musculosquelética, Cãimbra muscular, Rigidez musculosquelética | Dorsalgia | Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† | Osteonecrose da mandíbula*†, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)† | Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fémur |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | Estado gripal* | Fadiga | | | |

*Ver informação adicional abaixo
†Identificado na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

*Reações adversas gastrointestinais*
No estudo de tratamento mensal, foram incluídos doentes com antecedentes de doença gastrointestinal, incluindo doentes com úlcera gástrica sem episódios recentes de hemorragia ou de hospitalização, e doentes com dispepsia ou refluxo controladas com medicação. Para estes doentes não se observaram diferenças na incidência de acontecimentos adversos do trato gastrointestinal superior entre o regime de tratamento com 150 mg uma vez por mês, e o regime de tratamento com 2,5 mg diários.

*Estado gripal*
O estado gripal inclui acontecimentos notificados como reação de fase aguda ou sintomas incluindo mialgia, artralgia, febre, arrepios, fadiga, náuseas, perda de apetite ou dor óssea.

*Osteonecrose da mandíbula*
Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM após comercialização do ácido ibandrónico.

*Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas*
Embora de fisiopatologia incerta, evidências de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com a utilização prolongada de terapêutica com bifosfonatos para osteoporose pós-menopausa, em particular depois de três a cinco anos de utilização. O risco absoluto de fraturas de ossos longos subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reacção adversa da classe dos bifosfonatos) continua a ser bastante baixo.

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

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

**Notificação de suspeitas de reações adversas**
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Bonviva.
No entanto, com base no conhecimento desta classe de fármacos, a sobredosagem por via oral pode resultar em reações adversas do trato gastrointestinal superior (tais como indisposição gástrica, dispepsia, esofagite, gastrite ou úlcera) ou hipocalcemia. Deve administrar-se leite ou antiácidos para se ligarem ao Bonviva, e qualquer reação adversa que surja deve ser tratada sintomaticamente. Devido ao risco de irritação esofágica, não se deve induzir o vómito e o doente deve permanecer em posição vertical.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no osso, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

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

*Efeitos farmacodinâmicos*

A ação farmacodinâmica do ácido ibandrónico é a inibição da reabsorção óssea. *In vivo*, o ácido ibandrónico previne a destruição do osso induzida experimentalmente pela supressão da função gonadal, por retinóides, tumores ou extratos de tumores. No rato jovem (em fase de crescimento rápido), a reabsorção óssea endógena é também inibida, o que conduz ao aumento da massa óssea normal, comparativamente à observada em animais não tratados.
Modelos animais confirmam que o ácido ibandrónico é um inibidor muito potente da atividade osteoclástica. No rato em crescimento não se observaram indícios de diminuição da mineralização, mesmo para doses superiores a 5000 vezes a dose necessária ao tratamento da osteoporose.

A administração prolongada, tanto diária como intermitente (com intervalos prolongados sem medicação) no rato, cão e macaco esteve associada à formação de novo tecido ósseo de qualidade normal e de resistência mecânica idêntica ou aumentada, mesmo com doses tóxicas. No ser humano, a eficácia da administração tanto diária como intermitente de ácido ibandrónico, com um intervalo sem tratamento de 9-10 semanas, foi confirmada num ensaio clínico (MF 4411), no qual o ácido ibandrónico demonstrou possuir eficácia antifratura.

Em modelos animais, o ácido ibandrónico originou alterações bioquímicas indicadoras de inibição dependente da dose da reabsorção óssea, incluindo a supressão dos marcadores bioquímicos urinários da degradação do colagénio ósseo (tais como a desoxipiridinolina e os N-telopéptidos de ligações cruzadas do colagénio do tipo I (NTX).

Num estudo de bioequivalência de fase I, realizado em 72 mulheres pós-menopáusicas em tratamento com 150 mg por via oral, de 28 em 28 dias, num total de 4 doses, a inibição do CTX sérico após a primeira dose foi logo observada 24 horas após a administração (inibição mediana de 28 %), com uma inibição mediana máxima (69 %) observada 6 dias depois. Após a terceira e a quarta dose, a inibição mediana máxima, 6 dias depois da administração foi de 74 %, com diminuição para uma inibição mediana de 56 % observada 28 dias depois da quarta dose. Se não houver administrações posteriores verifica-se uma perda da supressão dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea.

*Eficácia clínica*
De modo a identificar as mulheres com risco aumentado de fraturas osteoporóticas, devem ser considerados fatores de risco independentes como, por exemplo, DMO diminuída, idade, existência de fraturas prévias, antecedentes familiares de fraturas, elevada remodelação óssea e baixo índice de massa corporal.

Bonviva 150 mg uma vez por mês

Densidade mineral óssea (DMO)
Num estudo clínico multicêntrico (BM 16549) com duração de dois anos, em regime de dupla ocultação, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (DMO da coluna lombar com índice T inferior a -2,5 desvios padrão na linha de base), Bonviva 150 mg uma vez por mês revelou ser pelo menos tão eficaz como ácido ibandrónico 2,5 mg diários no aumento da DMO. Isto foi demonstrado quer na análise primária do objetivo a um ano quer na análise confirmatória do objetivo a dois anos (tabela 2).

Tabela 2: Variação média relativa à linha de base da DMO da coluna lombar, anca total, colo do fémur e trocânter após um ano (análise primária) e dois anos de tratamento (População definida no protocolo) no estudo BM 16549.

| | Dados a um ano do estudo BM 16549 | | Dados a dois anos do estudo BM 16549 | |
|---|---|---|---|---|
| Variação média relativa à linha de base % [IC 95 %] | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 318) | Bonviva 150 mg uma vez por mês (N = 320) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 294) | Bonviva 150 mg uma vez por mês (N = 291) |
| DMO da coluna lombar L2-L4 | 3,9 [3,4; 4,3] | 4,9 [4,4; 5,3] | 5,0 [4,4; 5,5] | 6,6 [6,0; 7,1] |
| DMO da anca total | 2,0 [1,7; 2,3] | 3,1 [2,8; 3,4] | 2,5 [2,1; 2,9] | 4,2 [3,8; 4,5] |
| DMO do colo do fémur | 1,7 [1,3; 2,1] | 2,2 [1,9; 2,6] | 1,9 [1,4; 2,4] | 3,1 [2,7; 3,6] |
| DMO do trocânter | 3,2 [2,8; 3,7] | 4,6 [4,2; 5,1] | 4,0 [3,5; 4,5] | 6,2 [5,7; 6,7] |

Além disso, Bonviva 150 mg uma vez por mês demonstrou ser superior a ácido ibandrónico 2,5 mg diários relativamente ao aumento da DMO da coluna lombar numa análise prospectivamente planeada a um ano, $p = 0,002$ e a dois anos, $p < 0,001$.

Ao fim de um ano (análise primária), 91,3 % ($p = 0,005$) dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês apresentaram uma DMO da coluna lombar superior ou igual ao valor na linha de base (respondedores DMO), comparativamente com 84,0 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários. Ao fim de dois anos, 93,5 % ($p = 0,004$) e 86,4 % dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandrónico 2,5 mg diários, respetivamente, responderam ao tratamento.

Relativamente à DMO da anca total, 90,0 % ($p < 0,001$) dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês e 76,7 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários apresentaram uma DMO da anca total superior ou igual ao valor na linha de base ao fim de um ano. Ao fim de dois anos, 93,4 % ($p < 0,001$) dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês e 78,4 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários apresentaram uma DMO da anca total superior ou igual ao valor na linha de base.

Quando é considerado um critério mais rigoroso, em que se associa a DMO da coluna lombar com a da totalidade da anca, 83,9 % ($p < 0,001$) e 65,7 % dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês ou ácido ibandrónico 2,5 mg diários, respetivamente, responderam ao tratamento ao fim de um ano. Ao fim de dois anos, 87,1 % ($p < 0,001$) e 70,5 % dos doentes cumpriram este critério no braço de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários respetivamente.

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea

Observaram-se diminuições clinicamente significativas nos níveis séricos do CTX em todas as ocasiões em que se procedeu à determinação, i.e. nos meses 3, 6, 12 e 24. Após um ano (análise primária) a variação mediana relativamente à linha de base foi de -76 % para Bonviva 150 mg uma vez por mês e de -67 % para ácido ibandrónico 2,5 mg diários. Ao fim de dois anos a variação mediana relativa foi de -68 % e -62 %, nos braços de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários, respetivamente.

Ao fim de um ano, 83,5 % ($p = 0,006$) dos doentes tratados com Bonviva 150 mg uma vez por mês e 73,9 % dos doentes tratados com ácido ibandrónico 2,5 mg diários foram identificados como doentes que responderam à terapêutica (resposta definida como uma diminuição ≥ 50 % relativamente à linha

de base). Ao fim de dois anos, 78,7 % (p = 0,002) e 65,6 % dos doentes foram identificados como doentes que responderam à terapêutica, nos braços de tratamento com 150 mg mensais e 2,5 mg diários respetivamente.

Com base nos resultados do estudo BM 16549, espera-se que Bonviva 150 mg uma vez por mês seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas como ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Ácido ibandrónico 2,5 mg por dia

Demonstrou-se uma diminuição, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais radiográficas (por critérios morfométricos) e fraturas clínicas, num estudo de fraturas (MF 4411), com duração de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (tabela 3). Neste estudo, o ácido ibandrónico foi avaliado em doses orais de 2,5 mg diários e 20 mg intermitentemente como regime exploratório. O ácido ibandrónico foi administrado 60 minutos antes da primeira ingestão de alimentos ou bebidas do dia (período de jejum após a administração). O estudo envolveu mulheres com idades entre os 55 e os 80 anos, pós-menopáusicas há pelo menos 5 anos, com DMO na coluna lombar de 2 a 5 desvios padrão abaixo do valor médio observado antes da menopausa (índice T) em pelo menos uma vértebra [L1-L4], e que tivessem tido uma a quatro fraturas vertebrais prévias. Todos os doentes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia. A eficácia foi avaliada em 2928 doentes. O ácido ibandrónico 2,5 mg diários mostrou uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais. Este regime diminuiu a ocorrência de novas fraturas vertebrais radiográficas em 62 % (p = 0,0001), ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Foi observada uma diminuição do risco relativo de 61 % após 2 anos (p = 0,0006). Não foi atingida diferença estatisticamente significativa após 1 ano de tratamento (p = 0,056). O efeito antifratura foi consistente durante toda a duração do estudo. Não houve qualquer indício de uma diminuição do efeito com o passar do tempo.
A incidência de fraturas vertebrais clínicas, também diminuiu significativamente em 49 % (p = 0,011). O intenso efeito nas fraturas vertebrais refletiu-se ainda numa redução, estatisticamente significativa, da diminuição da altura, comparativamente ao placebo (p < 0,0001).

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

| | Placebo (N = 974) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 977) |
|---|---|---|
| Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas | | 62 % (40,9; 75,1) |
| Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas | 9,56 % (7,5; 11,7) | 4,68 % (3,2; 6,2) |
| Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas | | 49 % (14,03; 69,49) |
| Incidência de fraturas vertebrais clínicas | 5,33 % (3,73; 6,92) | 2,75 % (1,61; 3,89) |
| DMO da coluna lombar - variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos | 1,26 % (0,8; 1,7) | 6,54 % (6,1; 7,0) |
| DMO da anca total – variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos | -0,69 %(-1,0; -0,4) | 3,36 % (3,0; 3,7) |

O efeito do tratamento com ácido ibandrónico foi ainda avaliado numa análise da sub-população de doentes que apresentavam um índice T da DMO da coluna lombar inferior a –2,5 relativamente à linha de base. A redução do risco de fraturas vertebrais foi muito consistente com o observado na população total.

Tabela 4: Resultados nos doentes com índice T da DMO da coluna lombar inferior a -2,5 na linha de base, no estudo de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (%, IC de 95 %)

| | Placebo (N = 587) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 575) |
|---|---|---|
| Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas | | 59 % (34,5; 74,3) |
| Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas | 12,54 % (9,53; 15,55) | 5,36 % (3,31; 7,41) |
| Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas | | 50 % (9,49; 71,91) |
| Incidência de fraturas vertebrais clínicas | 6,97 % (4,67; 9,27) | 3,57 % (1,89; 5,24) |
| DMO da coluna lombar - variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos | 1,13 % (0,6; 1,7) | 7,01 % (6,5; 7,6) |
| DMO da anca total – variação média relativa à linha de base, ao fim de 3 anos | -0,70 %(-1,1; -0,2) | 3,59 % (3,1; 4,1) |

Na população total de doentes do estudo MF4411, não foi observada redução nas fraturas não vertebrais. No entanto, o ácido ibandrónico diário pareceu ser efetivo na sub-população em risco elevado (índice T da DMO do colo do fémur < -3,0), na qual foi observada uma diminuição de 69 % do risco de fratura não vertebral.

O tratamento diário com 2,5 mg resultou em aumentos progressivos da DMO em locais vertebrais e não vertebrais do esqueleto.

O aumento da DMO da coluna lombar, ao fim de 3 anos, comparativamente com a observada com placebo foi de 5,3 % e de 6,5 % comparativamente à linha de base. O aumento da DMO na anca, comparativamente à linha de base foi de 2,8 % no colo do fémur, de 3,4 % para a totalidade da anca e de 5,5 % no trocanter.
Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea (tais como CTX urinário e Osteocalcina sérica) apresentaram o perfil esperado de supressão para níveis anteriores à menopausa e atingiram a supressão máxima no período de 3-6 meses.
Observou-se uma diminuição com significado clínico, de 50 % dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea, logo 1 mês após o início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg.
Após a descontinuação do tratamento, verifica-se uma reversão para os valores patológicos de elevada reabsorção óssea, anteriores ao tratamento e associados à osteoporose pós-menopausa.
A análise histológica das biópsias ósseas, após dois e três anos de tratamento de mulheres pós-menopáusicas, mostrou osso de qualidade normal, sem indícios de distúrbios da mineralização.

*População pediátrica* (ver secção 4.2 e secção 5.2)
Bonviva não foi estudado na população pediátrica, consequentemente não estão disponíveis dados de eficácia ou de segurança para esta população de doentes.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os principais efeitos farmacológicos do ácido ibandrónico no osso não estão diretamente relacionados com a concentração plasmática, tal como demonstrado por vários estudos realizados no animal e no ser humano.

*Absorção*
A absorção do ácido ibandrónico no trato gastrointestinal superior é rápida após administração oral e a concentração plasmática aumenta de uma forma proporcional à dose, até aos 50 mg de dose ingerida. Acima desta dose observam-se aumentos superiores aos aumentos proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima observada foi alcançada em 0,5 a 2 horas (mediana 1 hora) em jejum e a biodisponibilidade absoluta foi de cerca de 0,6 %. A absorção sofre uma redução quando a

ingestão é feita juntamente com alimentos ou bebidas (exceto com água). A biodisponibilidade diminui cerca de 90 % quando ácido ibandrónico é administrado com um pequeno-almoço convencional, comparativamente com a biodisponibilidade observada em indivíduos em jejum. Não se observa qualquer diminuição significativa da biodisponibilidade desde que o ácido ibandrónico seja administrado 60 minutos antes da primeira refeição do dia. Quer a biodisponibilidade quer os efeitos benéficos na DMO diminuem quando a administração de ácido ibandrónico é feita menos de 60 minutos antes da ingestão de alimentos ou bebidas.

*Distribuição*
Após exposição sistémica inicial, o ácido ibandrónico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50 % da dose circulante. A ligação às proteínas do plasma humano é de aproximadamente 85 %-87 % (determinada *in vitro* para concentrações terapêuticas), pelo que o potencial para a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação é reduzido.

*Biotransformação*
Não há qualquer indício de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer no animal quer no ser humano.

*Eliminação*
A fração absorvida do ácido ibandrónico é removida da circulação por meio de absorção óssea (estimada em 40-50 % em mulheres pós-menopáusicas), sendo o restante eliminado na forma inalterada pelo rim. A fração do ácido ibandrónico não absorvida é eliminada, na forma inalterada, nas fezes.

O intervalo de valores observados para a semivida aparente é amplo, a semivida final aparente é geralmente da ordem de 10-72 horas. Uma vez que os valores calculados são em grande parte uma função da duração do estudo, a dose utilizada, e a sensibilidade do método, a verdadeira semivida final é provável que seja substancialmente superior, tal como para outros bifosfonatos. Os níveis plasmáticos iniciais descem rapidamente, atingindo 10 % do valor máximo no espaço de 3 e 8 horas após administração intravenosa ou oral, respetivamente.
A depuração total do ácido ibandrónico é baixa e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min em mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60 % da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e a depuração renal aparente reflete a absorção por parte do osso.

A via de excreção parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos. Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas nem induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

<u>Farmacocinética em situações clínicas especiais</u>

*Sexo*
A biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

*Raça*
Não há indícios de qualquer diferença interétnica clinicamente relevante entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Há poucos dados disponíveis sobre doentes de origem africana.

*Doentes com compromisso renal*
A depuração renal do ácido ibandrónico em doentes com diversos graus de compromisso renal está relacionada, de forma linear, com a depuração da creatinina.

De acordo com o estudo BM 16549, no qual a maioria dos doentes tinha compromisso renal ligeiro a moderado, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (CLcr igual ou superior a 30 ml/min).
Os indivíduos com insuficiência renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min) a receber uma dose diária oral de 10 mg de ácido ibandrónico, durante 21 dias, apresentaram concentrações plasmáticas 2-3 vezes mais elevadas do que os indivíduos com função renal normal e a depuração total do ácido ibandrónico foi de 44 ml/min. Em indivíduos com insuficiência renal grave a depuração total, renal e não renal, após administração intravenosa de 0,5 mg, diminui em 67 %, 77 % e 50 %, respetivamente, mas não se registou qualquer diminuição na tolerabilidade associada ao aumento da exposição. Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda o uso de Bonviva em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2 e secção 4.4). Os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico não foram avaliados em doentes com doença renal terminal controlados por outros meios que não a hemodiálise. Desconhece-se a farmacocinética do ácido ibandrónico nestes doentes e este não deverá ser utilizado nestas situações.

*Doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2)*
Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com compromisso hepático. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, que não é metabolizado, sendo eliminado por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

*População idosa (ver secção 4.2)*
Numa análise multivariada, a idade não foi identificada como sendo um fator independente para qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, este é o único fator a tomar em consideração (ver ponto relativo a compromisso renal).

*População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)*
Não existem dados sobre a utilização de Bonviva nestes grupos etários.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos tóxicos no cão, ex. sinais de lesão renal, apenas para exposições consideradas bastante superiores à exposição máxima humana, o que indica pouca relevância na utilização clínica.

*Mutagenicidade/carcinogenicidade:*
Não se observou qualquer indício de potencial carcinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram evidência de atividade genética para o ácido ibandrónico.

*Toxicidade a nível da reprodução:*
Não houve evidência de um efeito tóxico direto no feto nem de um efeito teratogénico do ácido ibandrónico em ratos e coelhos tratados por via oral, e não se registaram efeitos adversos no desenvolvimento das crias $F_1$ de ratos, para uma exposição extrapolada de pelo menos 35 vezes a exposição humana. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efetuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozoides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose 1,2 mg/kg/dia. As reações adversas do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade na reprodução, realizados no rato foram as observadas com a classe dos bifosfonatos em geral. Estas reações incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia) e um aumento nas alterações viscerais (síndrome uretero-renal pélvico).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

*Núcleo do comprimido*
Lactose mono-hidratada
Povidona
Celulose microcristalina
Crospovidona
Ácido esteárico
Sílica coloidal anidra

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

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bonviva 150 mg comprimidos revestidos por película apresenta-se em blisters (PVC/PVDC, selado com folha de alumínio) contendo 1 ou 3 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

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

EU/1/03/265/003
EU/1/03/265/004

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

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro.de 2004
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2013

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bonviva 3 mg solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia de 3 ml de solução contém 3 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).
A concentração de ácido ibandrónico na solução injetável é de 1 mg por ml.

Excipientes com efeito conhecido: Sódio (menos que 1 mmol por dose).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco aumentado de fratura (ver secção 5.1).
Foi demonstrada a redução do risco de fraturas vertebrais, a eficácia nas fraturas do colo do fémur não foi estabelecida.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Deve ser dado o folheto informativo o cartão de memória para o doente aos doentes tratados com Bonviva.

Posologia
A dose recomendada de ácido ibandrónico é de 3 mg, administrada sob a forma de uma injeção intravenosa durante 15 - 30 segundos, de 3 em 3 meses.

Os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Se uma dose não for administrada, a injeção deve ser administrada logo que possível. Daí em diante as injeções devem ser programadas, de 3 em 3 meses, a partir da data da última injeção.

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

*Populações especiais*
*Doentes com compromisso renal*
Não se recomenda o uso de Bonviva injetável em doentes com creatinina sérica superior a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou nos quais a depuração da creatinina (determinada ou estimada) seja inferior a 30 ml/min devido aos poucos dados clínicos disponíveis resultantes de estudos que tenham incluído doentes com estas características (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, nos quais a creatinina sérica apresente um valor igual ou inferior a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou nos quais a depuração da creatinina (determinada ou estimada) seja igual ou superior a 30 ml/min.

*Doentes com compromisso hepático*
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

*População idosa (> 65 anos)*
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

*População pediátrica*
Bonviva não se destina para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade e Bonviva não foi estudado nesta população (ver secção 5.1 e secção 5.2).

Modo de administração
Para utilização por via intravenosa, durante 15 – 30 segundos, de 3 em 3 meses.

É necessária uma adesão estrita à via de administração intravenosa (ver secção 4.4).

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao ácido ibandrónico ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipocalcemia

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falhas de administração
Tem que se ter o cuidado de não administrar a injeção de Bonviva por via intra-arterial ou paravenosa uma vez que isso poderia provocar danos nos tecidos.

Hipocalcemia
O Bonviva, tal como outros bifosfonatos administrados por via intravenosa, pode causar uma diminuição transitória no valor sérico do cálcio.
A hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início da terapêutica com Bonviva injetável. Também deve ser eficazmente tratado qualquer outro distúrbio do metabolismo ósseo ou mineral antes de iniciar a terapêutica com Bonviva injetável.

Todos os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D.

Reação anafilática/choque anafilático
Foram notificados casos de reação anafilática/choque anafilático, incluido acontecimentos fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico IV.
Quando Bonviva injeção intravenosa é administrado, devem estar prontamente disponível suporte médico adequado e medidas de monitorização. Caso ocorram reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade/alérgicas, interrompa imediatamente a injeção e inicie o tratamento adequado.

Compromisso renal
Durante o tratamento, os doentes com doenças concomitantes ou que utilizem medicamentos com potencial para provocar efeitos indesejáveis a nível renal, devem ser examinados regularmente de acordo com as boas práticas médicas.

Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda Bonviva injetável a doentes com valores da creatinina sérica superiores a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 4.2 e secção 5.2).

Doentes com compromisso cardíaco
A hiper-hidratação deve ser evitada em doentes com risco de insuficiência cardíaca.

Osteonecrose da mandíbula
Tem sido muito raramente notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) na fase pós-comercialização, em doentes tratados com Bonviva para a osteoporose (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões abertas não cicatrizadas dos tecidos moles na boca.

É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com Bonviva em doentes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação do risco de um doente desenvolver ONM:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea
- Cancro, comorbilidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: corticoides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia na cabeça e pescoço
- Fraca higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações dentárias.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com Bonviva. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados apenas após cuidadosa consideração e ser evitados se muito próximos da administração com Bonviva.

O plano de monitorização dos doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico prescritor e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Bonviva até à resolução da situação os fatores de risco minimizados quando possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo
Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur
Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.
Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na

coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta (ver secção 4.8).

*Fraturas atípicas de outros ossos longos*
Também foram notificadas fraturas atípicas de outros ossos longos, como o cúbito e a tíbia, em doentes a receber tratamento prolongado. Tal como as fraturas atípicas do fémur, estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor prodrómica antes de apresentarem uma fratura completa. Em casos de fratura do cúbito, esta pode estar associada a esforço repetitivo associado à utilização prolongada de auxiliares de marcha (ver secção 4.8).

Bonvia é essencialmente isento de sódio.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Bonviva destina-se apenas a mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres com potencial para engravidar.

Não existem dados adequados da utilização de ácido ibandrónico em mulheres grávidas. Os estudos realizados em ratos demonstraram alguma toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.
Bonviva não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação
Não se sabe se o ácido ibandrónico é excretado no leite humano. Estudos efetuados em ratos fêmeas lactantes demonstraram a presença de níveis baixos de ácido ibandrónico no leite, após administração intravenosa. Bonviva não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade
Não existem dados dos efeitos do ácido ibandrónico nos humanos. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, o ácido ibandrónico diminuiu a fertilidade. Nos estudos efetuados em ratos, pela via intravenosa, doses diárias elevadas de ácido ibandrónico diminuíram a fertilidade (ver secção 5.3).

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

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas notificadas com maior gravidade são reação anafilática/choque anafilático, fraturas atípicas do fémur, osteonecrose da mandíbula e inflamação ocular (ver parágrafo “Descrição de reações adversas selecionadas” e secção 4.4).
As reações adversas notificadas com mais frequência são artralgia e sintomas tipo gripe. Estes sintomas estão tipicamente associados à primeira dose, geralmente de curta duração, de intensidade ligeira ou moderada e geralmente desaparecem com a continuação do tratamento, sem a necessidade de medidas corretivas (ver parágrafo "Estado gripal").

Tabela de reações adversas

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

No estudo principal com duração de 2 anos em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (BM16550), a segurança global da injeção intravenosa de Bonviva 3 mg, de 3 em 3 meses, e de ácido ibandrónico 2,5 mg diários por via oral, revelou ser semelhante. A proporção global de doentes que apresentaram uma reação adversa foi de 26,0 % e 28,6 % para o Bonviva 3 mg injetável, de 3 em 3 meses, após um e dois anos, respetivamente. A maior parte dos casos de reações adversas não conduziu à suspensão da terapêutica.

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e por categoria de frequência. As categorias de frequência definem-se usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas que ocorreram em mulheres pós-menopáusicas tratadas com Bonviva 3 mg injetável, de 3 em 3 meses, ou com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, nos estudos de fase III BM16550 e MF4411 e na experiência pós-comercialização.

| **Classes de Sistemas de Órgãos** | **Frequentes** | **Pouco frequentes** | **Raros** | **Muito raros** | **Desconhecido** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Doenças do sistema imunitário** | | Exacerbação da asma | Reação de hipersensibilidade | Reação anafilática/choque anafilático*† | |
| **Doenças do sistema nervoso** | Cefaleia | | | | |
| **Afeções oculares** | | | Inflamação ocular*† | | |
| **Vasculopatias** | | Flebite/ tromboflebite | | | |
| **Doenças gastrointestinais** | Gastrite, Dispepsia, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas, Obstipação | | | | |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Erupção cutânea | | Angioedema, Tumefação/ edema facial, Urticária | Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatite bolhosa† | |
| **Distúrbios do metabolismo e da nutrição** | | hipocalcemia | | | Fraturas atípicas de outros ossos longos que não o fémur |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Artralgia, Mialgia, Dor musculosquelética, Dorsalgia | Dor óssea | Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† | Osteonecrose da mandíbula*†, Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)† | |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | Estado gripal*, Fadiga | Reações no local da injeção, Astenia | | | |

*Ver informação adicional abaixo
†Identificado na experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

*Estado gripal*
O estado gripal inclui acontecimentos notificados como reação de fase aguda ou sintomas incluindo mialgia, artralgia, febre, arrepios, fadiga, náuseas, perda de apetite e dor óssea.

*Osteonecrose da mandíbula*

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes com cancro tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido ibandrónico (ver secção 4.4). Foram notificados casos de ONM após comercialização do ácido ibandrónico.

*Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas*
Embora de fisiopatologia incerta, evidências consistentes de estudos epidemiológicos sugerem um risco acrescido de fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com a utilização prolongada de terapêutica com bifosfonatos para osteoporose pós-menopausa, em particular depois de três a cinco anos de utilização. O risco absoluto de fraturas de ossos longos subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reacção adversa da classe dos bifosfonatos) continua a ser bastante baixo.

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

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

**Notificação de suspeitas de reações adversas**
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Bonviva.

Com base no conhecimento desta classe de fármacos, a sobredosagem por via intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. As diminuições clinicamente relevantes nos níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio devem ser corrigidas através da administração intravenosa de gluconato de cálcio, fosfato de potássio ou sódio e sulfato de magnésio, respetivamente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no osso, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

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

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

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

A administração prolongada, diária ou intermitente (com grandes intervalos sem administração), mesmo com doses tóxicas, no rato, cão e macaco esteve associada à formação de novo tecido ósseo de qualidade normal e de resistência mecânica idêntica ou aumentada. No ser humano, a eficácia da administração diária ou intermitente com um intervalo sem administração de 9 - 10 semanas de ácido ibandrónico foi confirmada num ensaio clínico (MF 4411), no qual o ácido ibandrónico demonstrou eficácia antifratura.

Em modelos animais, o ácido ibandrónico originou alterações bioquímicas indicadoras de inibição, dependente da dose, da reabsorção óssea, incluindo a supressão dos marcadores bioquímicos urinários da degradação do colagénio ósseo (tais como a desoxipiridinolina e os N-telopéptidos de ligações cruzadas do colagénio tipo I (NTX)).

A administração de doses orais, diárias ou intermitentes (com intervalos sem dose de 9-10 semanas por trimestre) bem como a administração de doses intravenosas de ácido ibandrónico em mulheres pós-menopáusicas, originaram alterações bioquímicas indicadoras da inibição da reabsorção óssea dependente da dose.

A injeção intravenosa de Bonviva diminuiu os níveis séricos do C-telopéptido da cadeia alfa do colagénio tipo I (CTX) em 3 - 7 dias após o início do tratamento e diminuiu os níveis de osteocalcina no espaço de 3 meses.

Após a interrupção do tratamento verifica-se uma reversão para os níveis patológicos anteriores ao tratamento, de elevada reabsorção óssea, associados à osteoporose pós-menopáusica.

A análise histológica de biópsias ósseas após dois e três anos de tratamento de mulheres pós-menopáusicas com ácido ibandrónico 2,5 mg diários por via oral e doses intravenosas intermitentes administradas por via intravenosa, de até 1 mg de 3 em 3 meses, mostraram osso de qualidade normal e sem indícios de alterações da mineralização. Observou-se ainda uma diminuição esperada na remodelação óssea, osso de qualidade normal e ausência de alterações na mineralização, após 2 anos de tratamento com Bonviva 3 mg injetável.

*Eficácia clínica*
De modo a identificar as mulheres com risco aumentado de fraturas osteoporóticas, devem ser considerados fatores de risco independentes como, por exemplo, DMO diminuída, idade, existência de fraturas prévias, antecedentes familiares de fraturas, elevada remodelação óssea e baixo índice de massa corporal.

<u>Bonviva 3 mg injetável, de 3 em 3 meses</u>

<u>Densidade mineral óssea (DMO)</u>
A injeção intravenosa de Bonviva 3 mg, administrada de 3 em 3 meses, mostrou ser pelo menos tão eficaz como o tratamento oral com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, num estudo de não-inferioridade (BM16550), com duração de 2 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em mulheres pós-menopáusicas (1386 mulheres com idade entre 55 e 80 anos), com osteoporose (DMO da coluna lombar com índice T inferior a -2,5 desvios padrão na linha de base). Esta informação foi demonstrada quer na análise primária do objetivo a um ano, quer na análise confirmatória do objetivo a dois anos (Tabela 2).

A análise primária dos dados provenientes do estudo BM16550, feita ao fim de 1 ano e a análise de confirmação feita ao fim de 2 anos, demonstraram a não-inferioridade do regime injetável com 3 mg, de 3 em 3 meses, comparativamente com o regime oral de 2,5 mg diários, em termos de aumento médio na DMO na coluna lombar, anca total, colo do fémur e trocânter (Tabela 2).

Tabela 2: Alteração média relativa à linha de base da DMO da coluna lombar, anca total, colo do fémur e trocânter, após um ano (análise primária) e dois anos de tratamento (população definida no protocolo) no estudo BM 16550.

| | Dados a um ano do estudo BM 16550 | | Dados a dois anos do estudo BM 16550 | |
|---|---|---|---|---|
| Alteração média relativa à linha de base % [95 % IC] | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 377) | Bonviva 3 mg injetável, de 3 em 3 meses (N = 365) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 334) | Bonviva 3 mg injetável, de 3 em 3 meses (N = 334) |
| DMO 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] |
| DMO da anca 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] |
| DMO do colo do fémur | 1,6 [1,2; 2,0] | 2,3 [1,9; 2,7] | 2,2 [1,8; 2,7] | 2,8 [2,3; 3,3] |
| DMO do trocânter | 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, a injeção de Bonviva 3 mg, de 3 em 3 meses, provou ser superior à administração oral de ácido ibandrónico 2,5 mg diários relativamente ao aumento da DMO da coluna lombar, numa análise prospectivamente planeada a um ano ($p < 0,001$) e dois anos ($p < 0,001$).

Quanto à DMO da coluna lombar, 92,1 % dos doentes tratados com uma injeção de 3 mg, de 3 em 3 meses, apresentaram uma DMO superior ou igual após um ano de tratamento (ou seja, foram considerados como doentes que responderam à terapêutica) comparativamente com 84,9 % dos doentes tratados com 2,5 mg diários por via oral ($p = 0,002$). Após 2 anos de tratamento, 92,8 % dos doentes tratados com injeções de 3 mg e 84,7 % dos doentes tratados por via oral com 2,5 mg apresentavam aumento ou estabilização do valor da DMO da coluna lombar ($p = 0,001$).

Relativamente à DMO da anca total, 82,3 % dos doentes tratados com uma injeção de 3 mg, de 3 em 3 meses, apresentaram resposta ao fim de 1 ano, comparativamente com 75,1 % dos doentes tratados com 2,5 mg diários por via oral ($p =0,02$). Após 2 anos de tratamento, 85,6 % dos doentes tratados com injeções de 3 mg e 77,0 % dos doentes tratados por via oral com 2,5 mg apresentavam aumento ou estabilização do valor da DMO da anca total ($p = 0,004$).

A proporção de doentes que apresentaram aumento ou manutenção do valor da DMO da coluna lombar e da anca total, ao fim de 1 ano, foi de 76,2 % no braço de tratamento com injeções de 3 mg, de 3 em 3 meses, e de 67,2 % no braço de tratamento oral com 2,5 mg diários ($p = 0,007$). Ao fim de 2 anos, 80,1 % e 68,8 % dos doentes no braço tratado com injeções de 3 mg de 3 em 3 meses e no braço tratado com 2,5 mg diários ($p = 0,001$), respetivamente, atingiram este critério.

<u>Marcadores bioquímicos da remodelação óssea</u>
Observaram-se diminuições clinicamente significativas nos níveis séricos do CTX em todas as ocasiões em que estes foram determinados. Ao fim de 12 meses, a alteração mediana relativamente à linha de base, foi de -58,6 % para o regime com injeção intravenosa de 3 mg, de 3 em 3 meses, e de -62,6 % para o regime de administração oral de 2,5 mg diários. Adicionalmente, 64,8 % dos doentes em tratamento com injeções de 3 mg, de 3 em 3 meses, foram identificados como doentes que responderam à terapêutica (resposta definida como uma diminuição $\geq$ 50 % relativamente à linha de base), comparativamente com 64,9 % dos doentes em tratamento oral com 2,5 mg diários. A diminuição na concentração sérica do CTX foi mantida durante os 2 anos, com mais de metade dos doentes identificados como doentes que responderam à terapêutica, em ambos os grupos de tratamento.

Com base nos resultados do estudo BM 16550, prevê-se que o Bonviva 3 mg injeção intravenosa, administrado de 3 em 3 meses, seja pelo menos tão eficaz na prevenção de fraturas como o regime oral de ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Ácido ibandrónico comprimidos 2,5 mg diários

No estudo inicial de fraturas (MF 4411) com duração de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, demonstrou-se a existência de uma diminuição, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais radiográficas (por critérios morfométricos) e fraturas vertebrais clínicas (tabela 3). Neste estudo, o ácido ibandrónico foi avaliado em doses orais de 2,5 mg diários e 20 mg de forma intermitente como um regime exploratório. O ácido ibandrónico foi administrado 60 minutos antes da primeira ingestão de alimentos ou bebidas do dia (período de jejum após a administração). O estudo envolveu mulheres com idades entre os 55 e os 80 anos, pós-menopáusicas há pelo menos 5 anos, com DMO na coluna lombar 2 a 5 desvios padrão abaixo do valor médio observado antes da menopausa (índice T) em pelo menos uma vértebra [L1-L4], e que tivessem tido uma a quatro fraturas vertebrais prévias. Todas as doentes receberam 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia. A eficácia foi avaliada em 2928 doentes. O ácido ibandrónico 2,5 mg administrado diariamente apresentou uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante, na incidência de novas fraturas vertebrais. Este regime diminuiu a ocorrência de novas fraturas vertebrais radiográficas em 62 % (p = 0,0001), ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Foi observada uma diminuição do risco relativo de 61 % após 2 anos (p = 0,0006). Não foi atingida diferença estatisticamente significativa após 1 ano de tratamento (p = 0,056). O efeito antifratura foi consistente durante toda a duração do estudo. Não houve qualquer indício de uma diminuição do efeito com o passar do tempo.

A incidência de fraturas vertebrais clínicas, também diminuiu significativamente em 49 % após três anos (p = 0,011). O intenso efeito nas fraturas vertebrais refletiu-se ainda numa redução, estatisticamente significativa, da diminuição da altura, comparativamente ao placebo (p < 0,0001).

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

| | Placebo (N = 974) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 977) |
|---|---|---|
| Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas | | 62 % (40,9; 75,1) |
| Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas | 9,56 % (7,5; 11,7) | 4,68 % (3,2; 6,2) |
| Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas | | 49 % (14,03; 69,49) |
| Incidência de fraturas vertebrais clínicas | 5,33 % (3,73; 6,92) | 2,75 % (1,61; 3,89) |
| DMO da coluna lombar - variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos | 1,26 % (0,8; 1,7) | 6,54 % (6,1; 7,0) |
| DMO da anca total – variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos | -0,69 % (-1,0; -0,4) | 3,36 % (3,0; 3,7) |

O efeito do tratamento com ácido ibandrónico foi ainda avaliado numa análise da sub-população de doentes que apresentavam um índice T da DMO como valor basal, inferior a -2,5 (tabela 4). A redução do risco de fraturas vertebrais foi muito consistente com o observado na população total.

Tabela 4: Resultados do estudo de fraturas com 3 anos de duração, MF 4411 (%, IC de 95 %), realizado em doentes com índice T da DMO da coluna lombar inferior a -2,5 como valor basal ,

| | Placebo (N = 587) | ácido ibandrónico 2,5 mg diários (N = 575) |
|---|---|---|
| Redução do risco relativo de novas fraturas vertebrais morfométricas | | 59 % (34,5; 74,3) |
| Incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas | 12,54 % (9,53; 15,55) | 5,36 % (3,31; 7,41) |
| Redução do risco relativo de fraturas vertebrais clínicas | | 50 % (9,49; 71,91) |
| Incidência de fraturas vertebrais clínicas | 6,97 % (4,67; 9,27) | 3,57 % (1,89; 5,24) |
| DMO da coluna lombar - variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos | 1,13 % (0,6; 1,7) | 7,01 % (6,5; 7,6) |
| DMO da anca total – variação média relativamente ao valor basal, ao fim de 3 anos | -0,70 % (-1,1; -0,2) | 3,59 % (3,1; 4,1) |

Na população total de doentes do estudo MF4411, não foi observada redução nas fraturas não vertebrais. No entanto, o ácido ibandrónico diário pareceu ser efetivo na sub-população em risco elevado (índice T da DMO do colo do fémur < -3,0), na qual foi observada uma diminuição de 69 % do risco de fratura não vertebral.

O tratamento diário oral com ácido ibandrónico 2,5 mg comprimidos resultou em aumentos progressivos da DMO em locais vertebrais e não vertebrais do esqueleto.

O aumento da DMO da coluna lombar, ao fim de 3 anos, comparativamente com a observada com placebo foi de 5,3 % e de 6,5 % comparativamente ao valor basal. O aumento da DMO na anca, comparativamente com o valor basal foi de 2,8 % no colo do fémur, de 3,4 % para a totalidade da anca e de 5,5 % no trocânter.

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea (tais como CTX urinário e Osteocalcina sérica) apresentaram o perfil esperado de supressão para níveis anteriores à menopausa e atingiram a supressão máxima no período de 3-6 meses após o início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg diários.

Observou-se uma diminuição com significado clínico, de 50 % dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea, logo após um mês do início do tratamento com ácido ibandrónico 2,5 mg.

*População pediátrica* (ver secção 4.2 e secção 5.2)
Bonviva não foi estudado na população pediátrica, consequentemente não estão disponíveis dados de eficácia ou de segurança para esta população de doentes.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os principais efeitos farmacológicos do ácido ibandrónico no osso não estão diretamente relacionados com a concentração plasmática, tal como demonstrado por vários estudos realizados no animal e no ser humano.

A concentração plasmática de ácido ibandrónico aumenta de forma proporcional à dose após a administração intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

*Absorção*
Não aplicável

*Distribuição*
Após exposição sistémica inicial, o ácido ibandrónico liga-se rapidamente ao osso ou é excretado na urina. No ser humano, o volume de distribuição final aparente é de pelo menos 90 l e a dose que alcança o osso é estimada em 40-50 % da dose circulante. A ligação às proteínas do plasma humano é de aproximadamente 85-87 % (determinada *in vitro* para concentrações terapêuticas de ácido ibandrónico), pelo que o potencial para a ocorrência de interações com outros medicamentos devidas a deslocação é reduzido.

*Biotransformação*
Não há qualquer indício de que o ácido ibandrónico seja metabolizado, quer no animal quer no ser humano.

*Eliminação*
O ácido ibandrónico é removido da circulação por meio de absorção óssea (estimada em 40-50 % em mulheres pós-menopáusicas), sendo o restante eliminado na forma inalterada pelo rim.

O intervalo de valores observados para a semivida aparente é amplo, sendo a semivida final aparente geralmente da ordem de 10-72 horas. Uma vez que os valores calculados dependem grandemente da duração do estudo, da dose utilizada e da sensibilidade do ensaio, é provável que a verdadeira semivida final seja substancialmente mais longa, tal como acontece com outros bifosfonatos. Os níveis plasmáticos iniciais descem rapidamente, atingindo 10 % do valor máximo no espaço de 3 e de 8 horas após administração intravenosa ou oral, respetivamente.

A depuração total do ácido ibandrónico é baixa e apresenta valores médios da ordem de 84-160 ml/min. A depuração renal (cerca de 60 ml/min em mulheres pós-menopáusicas saudáveis) contribui para 50-60 % da depuração total e está relacionada com a depuração da creatinina. Considera-se que a diferença entre a depuração total aparente e a depuração renal aparente reflete a absorção por parte do osso.
A via de excreção parece não incluir qualquer sistema de transporte conhecido, de natureza ácida ou básica, envolvido na excreção de outros fármacos (ver secção 4.5). Além disso, o ácido ibandrónico não inibe as principais isoenzimas P450 hepáticas humanas nem induz o sistema do citocromo P450 hepático em ratos.

<u>Farmacocinética em situações clínicas especiais</u>

*Sexo*
Os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico são similares nos homens e nas mulheres.

*Raça*
Não há indícios de qualquer diferença interétnica clinicamente relevante entre asiáticos e caucasianos, no que se refere à farmacocinética do ácido ibandrónico. Os dados disponíveis sobre doentes de origem africana são limitados.

*Doentes com compromisso renal*
A depuração renal do ácido ibandrónico em doentes com diversos graus de compromisso renal está relacionada, de forma linear, com a depuração da creatinina (CLcr).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (CLcr igual ou superior a 30 ml/min).

Os indivíduos com compromisso renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min) a receber uma dose diária oral de 10 mg de ácido ibandrónico, durante 21 dias, apresentaram concentrações plasmáticas 2-3 vezes mais elevadas do que os indivíduos com função renal normal e a depuração total do ácido ibandrónico foi de 44 ml/min. Em indivíduos com insuficiência renal grave a depuração total, renal e

não renal, após administração intravenosa de 0,5 mg de ácido ibandrónico, diminuí em 67 %, 77 % e 50 %, respetivamente, mas não se registou qualquer diminuição na tolerabilidade associada ao aumento da exposição. Devido à limitada experiência clínica, não se recomenda o uso de Bonviva em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2 e secção 4.4). Os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico em doentes com doença renal terminal foram avaliados apenas num pequeno número de doentes controladas por hemodiálise, pelo que se desconhecem os parâmetros farmacocinéticos do ácido ibandrónico nas doentes não submetidas a hemodiálise. Devido aos poucos dados disponíveis, o ácido ibandrónico não deverá ser utilizado em doentes com doença renal terminal.

*Doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2)*
Não existem dados farmacocinéticos relativos ao ácido ibandrónico em doentes com compromisso hepático. O fígado não tem um papel significativo na depuração do ácido ibandrónico, que não é metabolizado, sendo eliminado do plasma por excreção renal e por fixação ao osso. Por conseguinte, não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

*População idosa (ver secção 4.2)*
Numa análise multivariada, a idade não foi identificada como sendo um fator independente para qualquer dos parâmetros farmacocinéticos estudados. Uma vez que a função renal diminui com a idade, a função renal é o único fator a ser tido em consideração (ver ponto relativo a compromisso renal).

*População pediátrica (ver secção 4.2 e secção 5.1)*
Não existem dados sobre a utilização de Bonviva nestes grupos etários.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos tóxicos no cão, por ex. sinais de lesão renal, apenas para exposições consideradas bastante superiores à exposição máxima humana, o que indica pouca relevância na utilização clínica.

*Mutagenicidade/carcinogenicidade:*
Não se observou qualquer indício de potencial carcinogénico. Os testes de genotoxicidade não revelaram evidência de atividade genética para o ácido ibandrónico.

*Toxicidade reprodutiva:*
Não se realizaram estudos específicos para o regime de administração de 3 em 3 meses. Nos estudos feitos com a administração intravenosa diária não houve evidência de efeito tóxico direto no feto nem de efeito teratogénico do ácido ibandrónico em ratos e coelhos. O aumento de peso corporal foi menor nas crias F1 de ratos. Nos estudos de reprodução efetuados em ratos, pela via oral, os efeitos na fertilidade consistiram num aumento das perdas pré-implantação nas doses de 1 mg/kg/dia e superiores. Nos estudos efetuados em ratos, pela via intravenosa, o ácido ibandrónico diminuiu a contagem de espermatozoides nas doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia e diminuiu a fertilidade nos ratos machos na dose de 1 mg/kg/dia e nos ratos fêmeas na dose de 1,2 mg/kg/dia. Outras reações adversas do ácido ibandrónico nos estudos de toxicidade reprodutiva, realizados no rato, foram as observadas com a classe dos bifosfonatos em geral. Estas reações incluem uma diminuição do número de implantações, interferência com o desenrolar normal do parto (distocia) e um aumento nas alterações viscerais (síndroma uretero-renal pélvico).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido acético glacial
Acetato de sódio tri-hidratado
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Bonviva solução injetável não pode ser misturado com soluções contendo cálcio ou outros medicamentos administrados por via intravenosa.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias (5 ml) de vidro tipo I incolor, o êmbolo de borracha cinzenta e a cápsula de fecho sem rosca são feitos de borracha butílica laminada com fluororesina, contendo 3 ml de solução injetável.
Embalagens com 1 seringa pré-cheia e 1 agulha para injeção ou 4 seringas pré-cheias e 4 agulhas para injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Sempre que o medicamento seja administrado por intermédio de uma linha de perfusão i.v. existente, a solução de perfusão deverá restringir-se a solução salina isotónica ou a solução de glucose 50 mg/ml (5 %). Isto também se aplica às soluções utilizadas para lavagem da “butterfly” e outros dispositivos.

A solução injetável não utilizada, a seringa e a agulha para injeção devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve-se minimizar a eliminação de produtos farmacêuticos para o meio ambiente.

Os pontos seguintes devem ser criteriosamente seguidos em relação à utilização e eliminação de seringas e outros objetos cortantes:

- As seringas e agulhas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas usadas num contentor para objetos cortantes (contentor descartável resistente è perfuração).
- Manter esse contentor fora do alcance das crianças.
- Deve-se evitar colocar os contentores para objetos cortantes usados no lixo doméstico.
- Elimine o contentor completo de acordo com os requisitos locais ou de acordo com as instruções dum profissional de saúde.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

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

EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

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

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro de 2004
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2013

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

# ANEXO II

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Comprimido revestido por película:

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Alemanha

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Solução injetável em seringa pré-cheia:

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

**Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM deve assegurar que é implementado um cartão de memória para o doente em relação à osteonecrose da mandíbula.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos revestidos por película
Ácido ibandrónico

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os comprimidos também contêm lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
1 comprimido revestido por película
3 comprimidos revestidos por película

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não chupe, não mastigue nem esmague os comprimidos
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Comprimido uma vez por mês
Via oral

Mês 1 --/--/-- 3 comprimidos revestidos por película
Mês 2 --/--/-- 3 comprimidos revestidos por película
Mês 3 --/--/-- 3 comprimidos revestidos por película

Anote a data em que toma o comprimido

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

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

EU/1/03/265/003 1 comprimido revestido por película
EU/1/03/265/004 3 comprimidos revestidos por película

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

bonviva 150 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS**

**Blister**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos revestidos por película
Ácido ibandrónico

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – 1 SERINGA PRÉ-CHEIA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bonviva 3 mg solução injetável
Ácido ibandrónico

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia de 3 ml de solução contém 3 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloreto de sódio, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia + 1 agulha para injeção
4 seringas pré-cheias + 4 agulhas para injeção

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Só para via intravenosa

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

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

EU/1/03/265/005 1 seringa pré-cheia
EU/1/03/265/006 4 seringas pré-cheias

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille]

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SERINGA PRÉ-CHEIA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bonviva 3 mg solução injetável
Ácido ibandrónico
Só para via IV

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 mg/3 ml

## 6. OUTRAS

## B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Bonviva**
150 mg comprimidos revestidos por película
Ácido ibandrónico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto**:
1. O que é Bonviva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Bonviva
3. Como tomar Bonviva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bonviva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## 1. O que é Bonviva e para que é utilizado

Bonviva pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos. Contém a substância ativa ácido ibandrónico. Ao interromper a perda óssea adicional e ao aumentar a massa óssea, Bonviva pode reverter a perda de osso na maioria das mulheres que o toma, embora não sejam capazes de ver ou sentir a diferença. Bonviva pode ajudar a diminuir as probabilidades de partir os ossos (fraturas). Esta redução de fraturas foi demonstrada na coluna vertebral, mas não na anca.

**Bonviva foi-lhe prescrito para tratamento da osteoporose pós-menopáusica, uma vez que apresenta um risco aumentado de fraturas**. A osteoporose é uma diminuição da espessura e um enfraquecimento dos ossos, que é frequente nas mulheres pós-menopáusicas. Na menopausa, os ovários da mulher deixam de produzir o estrogénio, uma hormona feminina, que contribui para manter a saúde do esqueleto.

Quanto mais cedo a mulher atingir a menopausa, maior o risco de ocorrência de fraturas na osteoporose.

Outros fatores que podem contribuir para aumentar esse risco de fraturas são:
- ingestão insuficiente de cálcio e de vitamina D na alimentação
- fumar ou beber álcool em excesso
- realizar pouca atividade física, como caminhar ou outro exercício que envolva o suporte do peso
- história familiar de osteoporose.

**Um estilo de vida saudável** também contribui para que retire os maiores benefícios do tratamento. Isto inclui:
- fazer uma alimentação equilibrada, rica em cálcio e em vitamina D
- caminhar ou outro tipo de exercício que envolva o suporte do peso
- não fumar e não beber álcool em excesso.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Bonviva

**Não tome Bonviva**

- Se tem alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento, indicados na secção 6.
- Se tiver alguns problemas do esófago, tais como estreitamento ou dificuldade em engolir.
- Se não puder estar de pé ou sentada direito durante, pelo menos, uma hora (60 minutos) seguida.
- **Se tem, ou teve no passado, um baixo nível sanguíneo de cálcio**. Consulte o seu médico.

**Advertências e precauções**

Na fase de pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam Bonviva para a osteoporose. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Também foram notificadas fraturas atípicas de ossos longos, como do antebraço (cúbito) e da canela (tíbia), em doentes a receber tratamento prolongado com ibandronato. Estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na área da fratura antes de apresentarem uma fratura completa.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro.

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Bonviva.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Bonviva.

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou secreção, uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Algumas pessoas têm que ter um cuidado especial enquanto estão a tomar Bonviva. Fale com o seu médico antes de tomar Bonviva:

- Se tem algum distúrbio do metabolismo mineral (como por exemplo carência em vitamina D).
- Se os seus rins não estão a funcionar normalmente
- Se tiver problemas de digestão ou em engolir.

Pode ocorrer irritação, inflamação ou formação de úlceras no esófago, por vezes com sintomas de dor intensa no peito, dor intensa após a ingestão de alimentos e/ou bebidas, náuseas intensas ou vómitos, especialmente se não beber um copo cheio de água e/ou se se deitar na hora seguinte à toma de Bonviva. Caso desenvolva estes sintomas, pare de tomar Bonviva e informe o seu médico imediatamente (ver secção 3).

**Crianças e adolescentes**

Não dê Bonviva a crianças nem a adolescentes com menos de 18 anos.

**Outros medicamentos e Bonviva**
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em especial:

- **Suplementos contendo cálcio, magnésio, ferro ou alumínio**, pois podem possivelmente influenciar os efeitos de Bonviva.

- Ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (incluindo o ibuprofeno, o diclofenac sódico e o naproxeno) podem provocar irritação do estômago e do intestino. O Bonviva também o poderá fazer. Assim, tenha especial cuidado ao tomar medicamentos para as dores ou anti-inflamatórios enquanto estiver a tomar Bonviva.

Após a ingestão do comprimido mensal de Bonviva, **aguarde 1 hora antes de tomar qualquer outro medicamento**, incluindo comprimidos para a indigestão, suplementos de cálcio ou vitaminas.

**Bonviva com alimentos e bebidas**
**Não tome Bonviva com alimentos.** Bonviva é menos eficaz quando é tomado com alimentos.
**Pode beber água, mas mais nenhuma outra bebida**.

Após ter tomado Bonviva, por favor aguarde 1 hora antes de ingerir os primeiros alimentos e mais bebidas (ver secção 3. Como tomar Bonviva).

**Gravidez e amamentação**
Bonviva destina-se apenas a ser utilizado por mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres que ainda possam engravidar.
Não tome Bonviva se está grávida ou a amamentar.
Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Bonviva sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

**Bonviva contém lactose**.
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares (por ex. se tem intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

## 3. Como tomar Bonviva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**A dose habitual de Bonviva é de um comprimido uma vez por mês**.

**Tomar o comprimido mensal**
É importante que respeite rigorosamente estas instruções. Elas destinam-se a contribuir para que o comprimido de Bonviva atinja o estômago rapidamente, para diminuir a probabilidade de ocorrência de irritação.

- **Tome um comprimido de Bonviva 150 mg uma vez por mês.**
- **Escolha um dia do mês** que seja fácil de recordar. Pode escolher o mesmo dia do mês (como por exemplo o 1º dia de cada mês) ou o mesmo dia da semana (como por exemplo o 1º Domingo de cada mês) para tomar o comprimido de Bonviva. Escolha a data que melhor se adapta à sua rotina.

- Tome o comprimido de Bonviva **pelo menos 6 horas depois de ter comido ou bebido alguma coisa,** com exceção para a água.

- Tome o comprimido de Bonviva
  - **logo depois de se levantar de manhã**, e
  - **antes de ter comido ou bebido alguma coisa** (deve estar em jejum).

- **Engula o comprimido com um copo bem cheio de água** (pelo menos 180 ml).

**Não** tome o comprimido com água que tenha uma elevada concentração de cálcio, sumo de fruta ou qualquer outra bebida. Se houver preocupação quanto à existência de níveis de cálcio potencialmente elevados na água da torneira (água dura), recomenda-se usar água engarrafada com um baixo teor mineral.

- **Engula o comprimido inteiro**, não o mastigue, não o esmague nem o deixe dissolver-se na boca.

- **Durante a hora seguinte (60 minutos)** depois de ter tomado o comprimido
  - **não se deite**; se não se mantiver na posição vertical (em pé ou sentada), uma parte do medicamento pode retroceder para o esófago

  - **não coma nada**

  - **não beba nada** (exceto água, se lhe apetecer)
  - **não tome nenhum outro medicamento**

- Depois de ter esperado durante uma hora, pode tomar a primeira refeição ou bebida do dia. Depois de ter comido já pode deitar-se, se quiser, e tomar outros medicamentos de que necessite.

**Continuar a tomar Bonviva**
É importante continuar a tomar Bonviva todos os meses, durante o tempo que o médico lhe indicar. Depois de utilizar Bonviva durante 5 anos, por favor aconselhe-se com o seu médico se deve continuar a tomar Bonviva.

**Se tomar mais Bonviva do que deveria**
Se, por engano, tiver tomado mais comprimidos do que deveria, **beba um copo bem cheio de leite e contacte o seu médico imediatamente.**

**Não tente vomitar nem se deite** - isto pode fazer com que o Bonviva provoque irritações no esófago.

**Caso se tenha esquecido de tomar Bonviva**

- Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido na manhã do dia previsto escolhido por si, **não tome o comprimido mais tarde nesse dia**.
  Em vez disso, consulte o seu calendário e veja para quando está prevista a próxima dose.

- **Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido no dia previsto escolhido por si e se faltarem 1 a 7 dias para a próxima dose prevista…**

  **Nunca tome dois comprimidos de Bonviva na mesma semana.** Deve aguardar até o dia em que está prevista a dose seguinte e tomar o comprimido como habitualmente; depois continue a tomar um comprimido uma vez por mês, nos dias previstos que tinha marcado no seu calendário.

- **Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido no dia previsto escolhido por si e se faltarem mais de 7 dias para a próxima dose prevista…**
  Deve tomar um comprimido na manhã seguinte ao dia em que se lembrou; depois continue a tomar um comprimido uma vez por mês, nos dias previstos que tinha marcado no seu calendário.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Fale imediatamente com um enfermeiro ou um médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – poderá precisar de tratamento médico urgente:**

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dor intensa no tórax, dor intensa após a ingestão de alimentos ou bebidas, náuseas intensas ou vómitos, dificuldade em engolir. Pode ter uma inflamação grave do esófago, possivelmente com ulceração ou constrição do esófago.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- comichão, inchaço na face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar
- dor persistente e inflamação nos olhos
- nova dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilhas. Pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura atípica do osso da coxa.

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- dor ou feridas na boca ou maxilar. Pode estar com sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar)
- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido
- reações alérgicas graves e potencialmente fatais
- reacções adversas na pele graves.

**Outros efeitos secundários possíveis**

**Frequentes** (podem afetar até que 1 em 10 pessoas):
- dores de cabeça
- azia, desconforto ao engolir, dor de estômago ou de barriga (pode ser devida a inflamação do estômago), indigestão, náusea, diarreia (fezes moles)
- cãibras, rigidez das articulações e membros
- sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo febre, tremores e calafrios, sensação de mal estar, dor nos ossos, músculos e articulações doridos. Fale com um enfermeiro ou com um médico se algum efeito se tornar perturbador ou durar mais do que 2 dias
- erupção cutânea.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- tonturas
- flatulência (gazes, sentir-se inchado)
- dor nas costas
- sensação de cansaço e exaustão
- ataques de asma
- sintomas de níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), incluindo cãibras ou espasmos musculares e/ou sensação de formigueiro nos dedos ou em redor da boca.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- inflamação do duodeno (parte inicial do intestino) causando dor de estômago
- urticária.

**Comunicação de efeitos secundários**
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Bonviva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não existem precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Bonviva**

- A substância ativa é o ácido ibandrónico. Um comprimido contém 150 mg de ácido ibandrónico (na forma de sal sódico mono-hidratado).
- Os outros componentes são:

**núcleo do comprimido**: lactose mono-hidratada, povidona, celulose microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, sílica coloidal anidra

**revestimento do comprimido**: hipromelose, dióxido de titânio (E 171), talco, macrogol 6000

**Qual o aspeto de Bonviva e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Bonviva são brancos a esbranquiçados, de forma oblonga, com gravação "BNVA" num dos lados e "150" no outro. Os comprimidos são disponibilizados em blisters contendo 1 ou 3 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

**Fabricante**

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Alemanha

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

**PLANEAR QUANDO DEVE TOMAR BONVIVA**

A dose de Bonviva é de 1 comprimido uma vez por mês. Escolha um dia do mês que seja fácil de recordar:

- o mesmo dia do mês (como por exemplo o 1º dia de cada mês)
- ou o mesmo dia da semana (como por exemplo o 1º Domingo de cada mês).

É importante que continue a tomar Bonviva todos os meses.

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Bonviva 3 mg solução injetável**
ácido ibandrónico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Bonviva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Bonviva
3. Como receber Bonviva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bonviva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Bonviva e para que é utilizado

Bonviva pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos. Contém a substância ativa ácido ibandrónico.
Ao interromper a perda óssea adicional e ao aumentar a massa óssea, Bonviva pode reverter a perda de osso na maioria das mulheres que o toma, embora não sejam capazes de ver ou sentir a diferença. Bonviva pode ajudar a diminuir as probabilidades de partir os ossos (fraturas). Esta redução de fraturas foi demonstrada na coluna vertebral, mas não na anca.

**Bonviva foi-lhe prescrito para tratamento da osteoporose pós-menopáusica, uma vez que apresenta um risco aumentado de fraturas.** A osteoporose é uma diminuição da espessura e um enfraquecimento dos ossos, que é frequente nas mulheres pós-menopáusicas. Na menopausa, os ovários da mulher deixam de produzir estrogénio, uma hormona feminina, que contribui para manter a saúde do esqueleto. Quanto mais cedo a mulher atingir a menopausa, maior o risco de ocorrência de fraturas na osteoporose.

Outros fatores que podem contribuir para aumentar o risco de fraturas são:
- ingestão insuficiente de cálcio e de vitamina D na alimentação
- fumar cigarros ou beber álcool em excesso
- realizar pouca atividade física, como caminhar ou outro exercício que envolva o suporte do peso
- história familiar de osteoporose.

**Um estilo de vida saudável** também contribui para que retire os maiores benefícios do tratamento. Isto inclui:
- fazer uma alimentação equilibrada, rica em cálcio e em vitamina D
- caminhar ou fazer outro tipo de exercício que envolva o suporte do peso
- não fumar; e não beber álcool em excesso.

## 2. O que precisa de saber antes de receber Bonviva

**Não receba Bonviva**
- **se tem, ou teve no passado, um baixo nível sanguíneo de cálcio**. Consulte o seu médico
- se tem alergia ao ácido ibandrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**
Na fase de pós-comercialização, tem sido comunicado muito raramente um efeito secundário chamado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso do maxilar) em doentes que receberam Bonviva para a osteoporose. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da ONM, pois é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar.

Também foram notificadas fraturas atípicas de ossos longos, como do antebraço (cúbito) e da canela (tíbia), em doentes a receber tratamento prolongado com ibandronato. Estas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na área da fratura antes de apresentarem uma fratura completa.

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se:
- tiver quaisquer problemas na boca ou dentes como fraca saúde dentária, doença nas gengivas, ou uma extração de dente planeada
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários)
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas)
- está a tomar medicamentos chamados corticosteroides (como a prednisolona ou dexametasona)
- tem cancro.

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Bonviva.

Durante o tratamento, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovagem regular dos dentes) e fazer exames dentários de rotina. Caso utilize próteses dentárias deve certificar-se que encaixam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou estiver para ser submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Bonviva.

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou secreção, uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Alguns doentes têm que ter um cuidado especial quando utilizam Bonviva. Fale com o seu médico antes de receber Bonviva:
- Se tem ou teve alguma vez problemas de rins, in suficiência renal ou se alguma vez precisou de fazer diálise, ou se tem alguma outra doença que possa afetar os seus rins
- Se tem algum distúrbio do metabolismo mineral (como por exemplo carência em vitamina D)
- Deve tomar um suplemento de cálcio e vitamina D durante o tratamento com Bonviva. Se não o conseguir fazer, deve informar o seu médico
- Se tem problemas de coração e o seu médico recomendou-lhe que limitasse a ingestão diária de líquidos.

Foram notificados casos graves de reação alérgica, por vezes fatais, em doentes tratados com ácido ibandrónico intravenoso. Se sentir um dos seguintes sintomas, tal como falta de ar/dificuldade em respirar, sensação de aperto na garganta, inchaço da língua, tonturas, sensação de perda de consciência, vermelhidão ou inchaço da face, erupção no corpo, náuseas e vómitos, deve alertar imediatamente o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

**Crianças e adolescentes**
Não dê Bonviva a crianças nem a adolescentes com menos de 18 anos.

**Outros medicamentos e Bonviva**
Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Gravidez e amamentação**
Bonviva destina-se apenas a ser utilizado por mulheres pós-menopáusicas e não deve ser tomado por mulheres que ainda possam engravidar.
Não tome Bonviva se está grávida ou a amamentar.
Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Pode conduzir e utilizar máquinas, pois estima-se que os efeitos de Bonviva sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou insignificantes.

**Bonviva contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose (3 ml), ou seja, é praticamente "isento de sódio".**

## 3. Como receber Bonviva

A dose recomendada de Bonviva para a injeção intravenosa é de 3 mg (1 seringa pré-cheia) uma vez de 3 em 3 meses.

A administração deve ser feita na veia por um médico ou profissional de saúde qualificado/treinado. Não faça a administração a si próprio.

A solução injetável deve apenas ser administrada numa veia e não em nenhuma outra parte do corpo.

**Continuar a receber Bonviva**
Para conseguir obter o máximo benefício do tratamento é importante continuar a receber as injeções de 3 em 3 meses durante o tempo que o médico lhe indicar. Bonviva só pode tratar a osteoporose se continuar a fazer o tratamento, mesmo que não observe ou sinta nenhuma diferença. Depois de receber Bonviva durante 5 anos, por favor aconselhe-se com o seu médico se deve continuar a receber Bonviva.

Deve ainda tomar suplementos de cálcio e de vitamina D de acordo com as recomendações do seu médico.

**Se lhe for administrado demasiado Bonviva**
Pode vir a apresentar níveis sanguíneos baixos de cálcio, fósforo ou magnésio. O seu médico pode tomar medidas para corrigir essas alterações e pode administrar-lhe uma injeção que contenha esses minerais.

**Caso seja omitida uma dose de Bonviva**
Deve tentar conseguir marcar a administração da injeção seguinte logo que possível. Depois disso volte a receber as injeções de 3 em 3 meses, contando o tempo a partir da data da administração desta última injeção.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

**Fale imediatamente com um enfermeiro ou um médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves – poderá precisar de tratamento médico urgente:**

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- comichão, inchaço na face, lábios, língua e garganta, com dificuldade em respirar
- dor e inflamação persistente nos olhos (se prolongada)
- nova dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilhas. Pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura atípica do osso da coxa.

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- Pode estar com sinais precoces de problemas graves do maxilar (necrose (tecido ósseo morto) no osso do maxilar)
- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido
- reação alérgica grave e potencialmente fatal (ver secção 2)
- reacções adversas na pele graves.

**Outros efeitos secundários possíveis**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dores de cabeça
- dor de estômago (tal como gastrite) ou dor de barriga, indigestão, náusea, diarreia (fezes moles) ou obstipação
- dor nos músculos, articulações ou costas
- sensação de cansaço e exaustão
- sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo febre, tremuras e calafrios, sensação de mal estar, dor nos ossos e músculos e articulações doridos. Fale com um enfermeiro ou com um médico se algum efeito se tornar perturbador ou durar mais do que 2 dias
- erupção cutânea.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- inflamação de uma veia
- dor ou lesão no local de injeção
- dor nos ossos
- sentir-se fraco
- ataques de asma
- sintomas de níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), incluindo cãibras ou espasmos musculares e/ou sensação de formigueiro nos dedos ou em redor da boca.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- urticária.

**Comunicação de efeitos secundários**
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento

## 5. Como conservar Bonviva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na seringa, após "VAL" e "EXP", respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

A pessoa que proceder à administração da injeção deverá rejeitar a porção não utilizada da solução e colocar a seringa e a agulha para injeção usadas num recipiente adequado para a eliminação segura.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Bonviva

- A substância ativa é o ácido ibandrónico. Uma seringa pré-cheia contém 3 mg de ácido ibandrónico em 3 ml de solução (na forma de sal sódico mono-hidratado).
- Os outros componentes são o cloreto de sódio, o ácido acético, o acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Bonviva e conteúdo da embalagem

Bonviva 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia é uma solução límpida e incolor. Cada seringa pré-cheia contém 3 ml de solução. Bonviva está disponível em embalagens de 1 seringa pré-cheia e 1 agulha para injeção ou 4 seringas pré-cheias e 4 agulhas para injeção.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

**Fabricante**

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

## INFORMAÇÃO DESTINADA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

**Para mais informações consulte o Resumo das Características do Medicamento.**

**Administração de Bonviva 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia:**

Bonviva 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia deve ser administrado por injeção intravenosa durante um período de 15-30 segundos.

A solução é irritante pelo que é importante a adesão estrita à administração por via intravenosa. Se, inadvertidamente, fizer a administração nos tecidos circundantes da veia, os doentes podem apresentar irritação local, dor e inflamação no local da administração.

Bonviva 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia **não pode** ser misturado com soluções que contenham cálcio (como a solução de lactato de Ringer ou heparina cálcica) ou outros medicamentos administrados por via intravenosa. Sempre que Bonviva seja administrado por intermédio de uma linha de perfusão intravenosa existente, a solução de perfusão intravenosa deverá restringir-se à solução salina isotónica ou a solução de glucose 50 mg/ml (5 %).

**Dose omitida:**
Se uma dose for omitida a injeção deve ser administrada logo que possível. Em seguida, as administrações devem ser marcadas de 3 em 3 meses, a contar da data desta última administração.

**Sobredosagem:**
Não existem informações específicas sobre o tratamento da sobredosagem com Bonviva.

Com base nos conhecimentos disponíveis sobre esta classe de compostos, a sobredosagem intravenosa pode resultar em hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que podem originar parestesia. Nos casos graves pode ser necessária a perfusão intravenosa de doses apropriadas de gluconato de cálcio, de fosfato de potássio ou sódio e de sulfato de magnésio.

**Recomendações gerais:**
Bonviva 3 mg solução injetável em seringa pré-cheia, tal como acontece com outros bifosfonatos administrados por via intravenosa, pode originar uma diminuição transitória nos valores séricos do cálcio.

A hipocalcemia e outras alterações do metabolismo ósseo e mineral deve ser avaliada e eficazmente controlada antes de se iniciar a terapêutica com Bonviva. É importante que todos os doentes façam uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D. Todos os doentes têm que tomar um suplemento de cálcio e vitamina D.

Durante o tratamento, os doentes com doenças concomitantes ou que estejam a utilizar outros medicamentos que tenham potencial para provocar efeitos indesejáveis a nível renal, devem ser examinados regularmente, em conformidade com as boas práticas médicas.

Qualquer solução injetável não utilizada, a seringa e a agulha para injeção devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos para a variação dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

**Conclusões científicas**
Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o(s) PSUR(s) para ácido ibandrónico, ibandronato de sódio, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a hipocalcemia provenientes de notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, uma desinibição positiva e o facto de a hipocalcemia ser um risco identificado para o ácido ibandrónico, o PRAC considera que existe uma relação causal entre o ácido ibandrónico e a hipocalcemia. estabelecido. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm ácido ibandrónico (indicação osteoporótica (Bonviva)) deve ser alterada em conformidade.
Atualização da secção 4.8 do RCM para adicionar a hipocalcemia de RAM com uma frequência pouco frequente. O folheto informativo é atualizado em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

**Motivos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**
Com base nas conclusões científicas relativas ao ácido ibandrónico, ibandronato de sódio, o CHMP considera que a relação risco-benefício do(s) medicamento(s) contendo ácido ibandrónico, ibandronato de sódio permanece inalterada, sujeita às alterações propostas à informação do medicamento
O CHMP recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam variados.