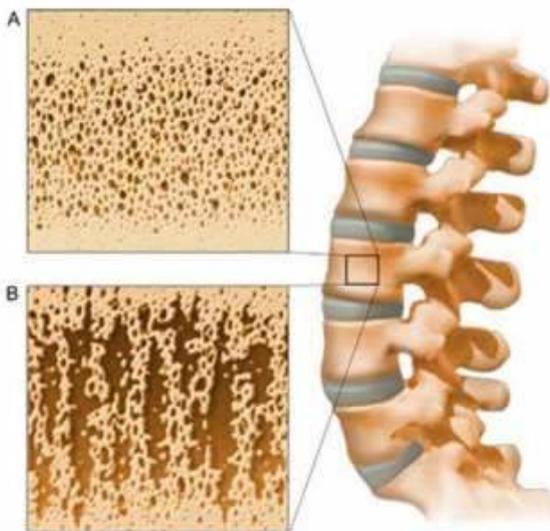




IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



O Ácido Ibandrônico (Ibandronato de Sódio ou Ibandronato de Sódio Monoidratado) é um bisfosfonato de terceira geração altamente potente, pertencente ao grupo dos bisfosfonatos nitrogenados, que age sobre o tecido ósseo e inibe especificamente a atividade do osteoclasto, não interferindo com o recrutamento de osteoclastos.

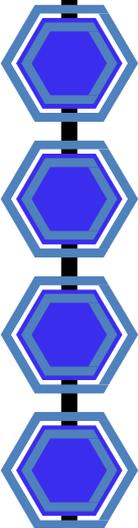
A ação seletiva do ibandronato de sódio sobre o tecido ósseo baseia-se na elevada afinidade deste composto pela hidroxiapatita, que representa a matriz mineral do osso.

O Ibandronato de sódio é indicado para o tratamento da osteoporose pós menopausa, com a finalidade de reduzir o risco de fraturas vertebrais.

Tratamento da osteoporose: a osteoporose pode ser confirmada pelo achado de baixo índice de massa óssea e pela presença de histórico de fratura osteoporótica ou de baixo índice de massa óssea .

INDICAÇÕES:

- Tratamento de doenças ósseas;
- Osteoporose.





IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



MECANISMO DE AÇÃO

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

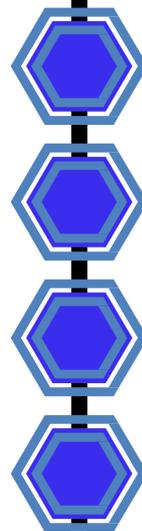
A administração diária ou intermitente do **ibandronato de sódio** resulta em redução da reabsorção óssea, refletida pelos níveis reduzidos de marcadores bioquímicos séricos e urinários de remodelamento ósseo, aumento da densidade mineral óssea (DMO) e redução da incidência de fraturas.



PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Os efeitos farmacológicos do Ibandronato de sódio não estão diretamente relacionados às concentrações plasmáticas reais, porque o sítio de ação é o osso. Isto foi demonstrado em diversos estudos em animais de laboratório e no homem, nos quais se observou eficácia equivalente do Ibandronato de sódio com os esquemas diário e intermitente (intervalo sem droga de pelo menos 6 semanas em ratos, 11 semanas em cães, 30 dias em macacos e pelo menos 9,5 semanas em humanos) desde que a mesma dose total fosse administrada nesse período.

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



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL-ZIP CODE 04624-002
CNPJ.55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 – 5542.4000 - (55) 11 – 5542.9000



IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



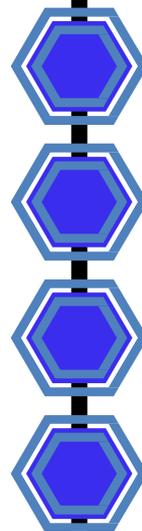
ABSORÇÃO

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



DISTRIBUIÇÃO

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





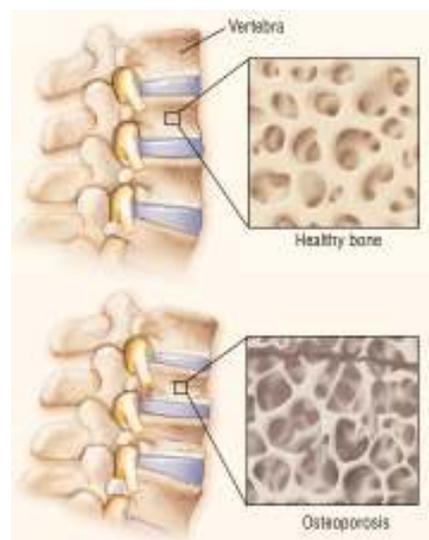
IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



ELIMINAÇÃO

A fração absorvida de ibandronato de sódio é retirada da circulação por meio de sequestro ósseo (40% a 50%), e o restante é eliminado sob forma inalterada pelos rins. A fração não absorvida é eliminada inalterada pelas fezes. A variação observada na meia-vida é ampla e dependente da dose e da sensibilidade do método de determinação, mas a meia-vida terminal geralmente encontra-se entre 10-72 horas. As concentrações plasmáticas iniciais caem rapidamente, atingindo 10% dos valores de pico dentro de três horas após a administração oral. A depuração total do Ibandronato de sódio é baixa, com valores médios entre 84 e 160mL/ min. A depuração renal (cerca de 60mL/min em mulheres saudáveis na pós- menopausa) representa 50% a 60% da depuração total e está relacionada à depuração de creatina. Considera-se que a diferença entre a depuração aparente total e a depuração renal deflita a captação pelo osso.



SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

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



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000



IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



CARCINOGENICIDADE

Não foram observadas alterações indicativas de potencial carcinogênico ou genotóxico.

FARMACOCINÉTICA EM POPULAÇÃO ESPECIAL

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

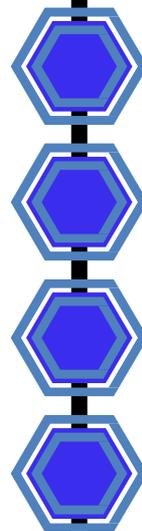
Raça: Não existe evidência de diferenças inter-étnicas clinicamente relevantes entre asiáticos e brancos na eliminação do Ibandronato de sódio. Existem poucos dados disponíveis em pacientes de origem negra.

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

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

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

Pacientes com insuficiência hepática: Não existem dados farmacocinéticos em pacientes com comprometimento hepático. O fígado não exerce papel significativo no clearance do ibandronato de sódio, que não é metabolizado e sim eliminado por excreção renal e por captação pelo osso.



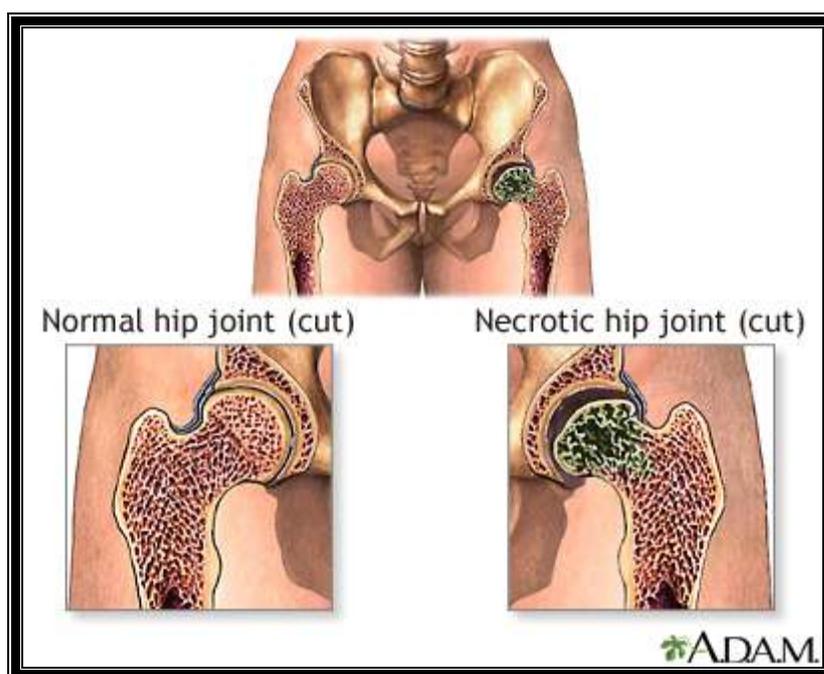
IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate

Desta forma, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. Além disso, como a ligação protéica do ibandronato de sódio é baixa (85%) em concentrações terapêuticas, a hipoproteïnemia da hepatopatia severa tem baixa probabilidade de levar a aumentos clinicamente significativos na concentração plasmática livre.

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

Crianças: Não existem dados sobre o uso de ibandronato de sódio em pacientes com menos de 18 anos de idade.





IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate

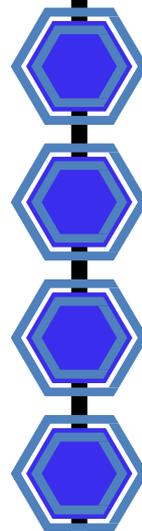


ESTUDO CLÍNICO

O *Evaluation of IBandronate Efficacy (VIBE)* foi um estudo de coorte extenso e retrospectivo comparando as taxas de fraturas clínicas entre pacientes tratados com ibandronato mensal (7.345) versus bisfosfonatos semanais (56.837) – alendronato e risedronato – utilizando informações de bases de dados americanas. Os bisfosfonatos têm sido utilizados há muitos anos no tratamento da osteoporose pós-menopausa e isso tornou disponível extensa base de dados de pacientes.

O estudo durou 12 meses e incluiu mulheres com osteoporose ou osteopenia, com idade ≥ 45 anos. Foi observado risco semelhante de fraturas não-vertebrais e quadril com ibandronato mensal e bisfosfonatos semanais (RR 0,88, $p = 0,26$; RR = 1,06, $p = 0,84$, respectivamente). Comparando ibandronato mensal com alendronato e risedronato individualmente, foram encontrados resultados semelhantes.

Estes achados de incidência de fratura não-vertebral estão de acordo com metanálises prévias e demonstram que o ibandronato mensal tem eficácia comparável à dos outros bisfosfonatos. Esses dados sugerem que, em um cenário de vida real, o risco de fraturas de quadril ou não-vertebrais é semelhante em pacientes que receberam ibandronato 150 mg mensal ou bisfosfonatos semanais.



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000

IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



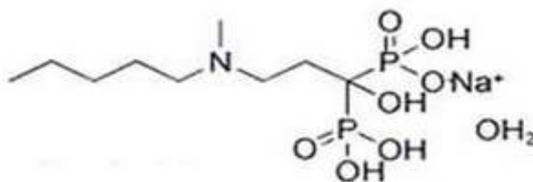
DADOS TÉCNICOS.

NOME QUÍMICO: 1-Hydroxy-3-(Methylpentylamino)-Propylidene

FÓRMULA MOLECULAR: C₉H₂₂O₇NP₂NaH₂O

PESO MOLECULAR: 359,17 g mol⁻¹

FÓRMULA ESTRUTURAL:



Sugestão de Fórmula

IBANDRONATO DE SÓDIO.....168,75mg

(Equivalente a 150mg de ácido ibandrônico)

Tomar 1 cápsula revestida VO, uma vez ao mês.



EXCIPIENTES

- Lactose monoidratada
- Povidona
- Celulose microcristalina;
- Crospovidona
- Acido Estéarico





IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



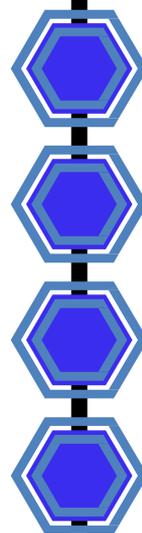
OBSERVAÇÕES

Deve ser administrado em jejum, 60 minutos antes da ingestão do primeiro alimento ou bebida do dia (exceto água) e antes da administração de qualquer outro medicamento ou suplemento, inclusive cálcio. Ao tomar, o paciente deverá estar em posição ereta: sentado, em pé ou andando. Não deverá deitar nos próximos 60 minutos seguintes após tomar o medicamento. Deve ser tomado com água pura, não deve ser tomada com nenhum outro tipo de bebida, tais como água mineral, água com gás, café, chá, leite ou suco. Águas minerais podem conter altas concentrações de cálcio, por isso, não devem ser utilizadas.



EFEITOS COLATERAIS

- Doença de refluxo gastroesofágico;
- Diarréia;
- Dor abdominal;
- Dispepsia;
- Náusea;
- Flatulência;
- Cefaléia;
- Síndrome influenza-like (eventos relatados como reações de fase aguda ou sintomas tais como mialgia, artralgia, febre, calafrios, fadiga, náusea, perda de apetite ou dor óssea);
- Fadiga; artralgia;
- Mialgia;
- Distúrbios cutâneos



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000



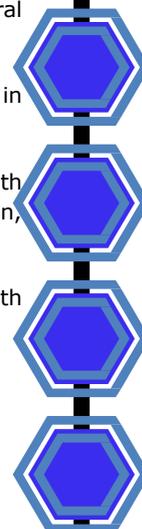
IBANDRONATO DE SÓDIO

Ibandronate Sodium Monohydrate



Referências Bibliográficas

1. Gerster T. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study on the efficacy and safety of ibandronate over 3 years in patients with postmenopausal osteoporosis using a continuous oral and an intermittent oral dosing regimen (MF4411). Research Report 1003942, May 2002. 2. Delmas PD. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis. Bone Markers: biochemical and clinical perspectives. Edited by Eastell, R., Baumann M., Hoyle NR, Wiczorek L. Martin Dunitz Ltd. 2001, 149-157.
3. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus one-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current Medical Research and Opinion, 2005;21 (2).
4. London New Drugs Group. Comparison of bisphosphonates and strontium ranelate for osteoporosis. APC/DTC Briefing Document; May, 2007.
5. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal African American woman. New England Journal of Medicine, 1995; 333: 1437-44.
6. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. American Journal of Medicine, 1995; 99: 144-52.
7. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal women. Endocrine Reviews, 2002; 23: 508-16.
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KR et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX): a randomized trial. Journal of the American Medical Association, 2006; 296:2927-38.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Study Group. Journal of American Medical Association, 1999; 282:
10. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analysis of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Endocrine Reviews, 2002; 23: 517-23.
11. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Study Group.
12. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Current Medical Research and Opinion, 2008, 24: 237-45.
13. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 91:2631-37.



PHD COMERCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000