



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**DISPOSICIÓN N° 10102**

**BUENOS AIRES, 23 NOV. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004844-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACIDO IBANDRONICO 150 mg, aprobada por Certificado N° 52.131.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 10102

Que a fojas 798 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACIDO IBANDRONICO 150 mg, aprobada por Certificado N° 52.131 y Disposición N° 2192/05, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 658 a 720, para los prospectos y de fojas 730 a 756, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2192/05 los prospectos autorizados por las fojas 658 a 678 y la información para el paciente autorizada por las fojas 730 a 738, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp  
f



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **E 10102**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.131 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004844-14-1

DISPOSICIÓN N° **10102**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **10102** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.131 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INVESTI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACIDO IBANDRONICO 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2192/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014272-04-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 4736/12 (prospectos)	Prospectos de fs. 658 a 720, corresponde desglosar de fs. 658 a 678. Información para el paciente de fs. 730 a 756, corresponde desglosar de fs. 730 a 738.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

fp



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.131 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

**23 NOV. 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-004844-14-1

DISPOSICIÓN Nº **10102**

Jfs

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

✓  
1  
fp  
f.

23 NOV. 2015 E 10102



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**

**Bonviva®**  
**Ácido ibandróico**  
**Roche**

**Comprimidos recubiertos**  
**150 mg**

Industria Brasileira  
Expendio bajo receta

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de ácido ibandróico (en forma de ibandronato monosódico monohidratado), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 162,75 mg, povidona 22,5 mg, celulosa microcristalina 60 mg, crospovidona 22,5 mg, ácido esteárico 9 mg, sílice coloidal anhidra 4,5 mg, mezcla para recubrimiento\* 12,75 mg y Macrogol 6000: 2,25 mg.

\* Composición: hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%).

**Acción terapéutica**

Bifosfonato para el tratamiento de las enfermedades óseas. Agente que afecta la estructura ósea y la mineralización.

**Indicaciones**

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

**Características farmacológicas - Propiedades**

*Código ATC:* M05B A06.

*Grupo farmacoterapéutico:* Bifosfonato para el tratamiento de las enfermedades óseas. Agente que afecta la estructura ósea y la mineralización.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



## **Propiedades farmacodinámicas**

### *Mecanismo de acción*

El ácido ibandronico es un bifosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa en forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide la incorporación de los osteoclastos. El ácido ibandronico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

### *Efectos farmacodinámicos*

La acción farmacodinámica del ácido ibandronico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En la condición *in vivo*, evita la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de hueso endógeno en las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados.

En los modelos con animales se ha confirmado que el ácido ibandronico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. No se han detectado indicios de mineralización anómala en las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5.000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración a largo plazo tanto de dosis diarias como intermitentes (con intervalos prolongados sin tratamiento) a ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso en dosis superiores a las farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallan dentro del intervalo tóxico). En seres humanos, la eficacia de la administración diaria y de la intermitente con un intervalo libre de dosis de entre 9 – 10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró tener eficacia antifractura.

En modelos animales, el ácido ibandronico ocasionó alteraciones bioquímicas indicativas de una inhibición de la resorción ósea proporcional a la dosis, incluida la supresión de los marcadores bioquímicos urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y los N-telopéptidos entrecruzados del colágeno de tipo I [NTX]).

En un estudio de bioequivalencia de Fase I realizado en 72 mujeres posmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, se observó una inhibición de los telopéptidos carboxiterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (CTX) a las 24 horas de la administración (inhibición media del 28%), con una inhibición media máxima (69%) observada a los 6 días posteriores. En la tercera y cuarta dosis, la inhibición media máxima a los 6 días de la administración de la dosis fue del 74% con una reducción de la inhibición media de un 56% observado a los 28 días después de la cuarta dosis. Dejando de administrar dosis posteriores, se produce una pérdida de la supresión de los marcados bioquímicos de la resorción ósea.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

2

### Eficacia clínica

Para identificar a las mujeres con un riesgo elevado de sufrir fracturas deben considerarse factores de riesgo independientes, tales como, baja densidad de masa ósea (DMO), edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal.

### Bonviva 150 mg, dosis mensual

**Densidad mineral ósea (DMO):** En un ensayo a dos años multicéntrico, doble-ciego, realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16549), Bonviva 150 mg administrado una vez por mes ha demostrado ser igual de eficaz aumentando la DMO que 2,5 mg de ácido ibandrónico por día (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE).

Esto se demostró tanto en el análisis primario a un año, como en el análisis confirmatorio final a los dos años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Cambios relativos medios en el valor de referencia de la DMO de columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter después de un año (análisis primario) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el ensayo BM16549.

Cambios relativos medios en el valor de referencia % [IC 95%]	Datos a un año del ensayo BM16549		Datos a dos años del ensayo BM16549	
	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N = 318)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N = 320)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N = 294)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N = 291)
Columna lumbar L2-L4 DMO	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Cadera completa DMO	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Cuello femoral DMO	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trocánter DMO	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Además, según un análisis prospectivo a un año ( $p = 0,002$ ) y a dos años  $p < 0,001$ , Bonviva 150 mg dosis mensual, demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en incrementos de la DMO lumbar.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



A un año (análisis primario), el 91,3% de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg fueron respondedoras (mantuvieron o aumentaron el valor de DMO lumbar sobre los valores de referencia), frente al 84% de las respondedoras que recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico ( $p = 0,005$ ). A dos años, el 93,5% y 86,4% de las tratadas con la dosis mensual de Bonviva 150 mg o la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico respectivamente, fueron respondedoras.

A un año, en cadera completa, el 90% ( $p < 0,001$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg y el 76,7% de las tratadas con la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico presentaron una DMO por encima o igual a los valores de referencia. A dos años el 93,4% ( $p < 0,001$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg y el 78,4% de las tratadas con la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico presentaban una DMO por encima o igual a los valores de referencia.

Si tenemos en cuenta un criterio más estricto que combina ambos valores de DMO (columna lumbar y cadera completa) encontramos que resultan respondedoras, a un año, un 83,9% ( $p < 0,001$ ) y un 65,7% de las pacientes que reciben la dosis mensual de Bonviva 150 mg y de las tratadas con la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico, respectivamente. A dos años, un 87,1% ( $p < 0,001$ ) y un 70,5% de las pacientes cumplen con este criterio en los grupos de dosis mensual de 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

*Marcadores bioquímicos del recambio óseo:* En todos los tiempos de medida se han observado reducciones clínicamente significativas de los niveles de CTX en suero, es decir, a los 3, 6, 12 y 24 meses. Después de un año (análisis primario) la mediana de los cambios relativos con respecto a los valores de referencia fue de - 76% para la dosis mensual de Bonviva 150 mg y de - 67% para la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico. A dos años la mediana de los cambios relativos fue de - 68% y - 62% en los grupos de dosis mensual de 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

A un año el 83,5% ( $p = 0,006$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg y el 73,9% de las tratadas diariamente con 2,5 mg de ácido ibandrónico, resultaron respondedoras (definido como un descenso  $\geq 50\%$  del valor de referencia). A dos años 78,7% ( $p = 0,002$ ) y 65,6% de las pacientes resultaron respondedoras para la dosis mensual de 150 mg y la dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

Según los resultados del ensayo BM16549 se espera que la dosis mensual de Bonviva 150 mg sea igual de efectiva en la prevención de fracturas que la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

#### *Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico*

En el primer ensayo a 3 años, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF4411) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométrica) y clínicas (Tabla 2). En este ensayo se evaluó el ácido ibandrónico en dosis orales de 2,5 mg por día y dosis intermitentes de 20 mg como búsqueda de dosis. El ácido ibandrónico se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis).

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

En este ensayo se incorporó a mujeres de 55 a 80 años, que llevaban, por lo menos, 5 años desde la menopausia y mostraban una DMO de 2 a 5 DE por debajo de la media premenopáusica (T-score) de, por lo menos, una vértebra lumbar [L1 – L4] y que habían sufrido de una a cuatro fracturas vertebrales prevalentes. Todas recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D por día. Se evaluó la eficacia entre 2.928 pacientes.

La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se redujo en forma estadística y clínicamente significativa con la pauta de 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente. Esta dosificación disminuyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales radiológicas en un 62% ( $p = 0,0001$ ) durante los tres años del ensayo. La reducción del riesgo relativo alcanzó el 61% luego de 2 años ( $p = 0,0006$ ) y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas después de 1 año de tratamiento ( $p = 0,056$ ). El efecto profiláctico de las fracturas se mantuvo durante todo el ensayo. No se hallaron indicios de que el efecto se disipara con el tiempo.

La incidencia de fracturas vertebrales clínicas también se redujo en un 49% ( $p = 0,011$ ). El fuerte efecto sobre las mismas quedó reflejado, asimismo, en una reducción estadísticamente significativa de la pérdida de talla, en comparación con el placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Tabla 2.** Resultados del ensayo MF4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95%).

	Placebo (N = 974)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 977)
Reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas		62% (40,9, 75,1)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		49% (14,03, 69,49)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

El efecto del tratamiento con ácido ibandronico fue evaluado en un análisis de subpoblación de pacientes que tenían el valor lumbar basal DMO T-score por debajo de -2,5; la reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerada semejante a la observada para la población global.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

**Tabla 3.** Resultado del ensayo MF4411 de fractura a los 3 años (%; IC 95%) para pacientes con valor lumbar basal DMO T-score por debajo de -2,5.

	Placebo (N = 587)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 575)
Reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas		59% (34,5, 74,3)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		50% (9,49, 71,91)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

En el total de la población de pacientes incluidas en el ensayo MF4411, no se observó ningún descenso en el número de fracturas no vertebrales; sin embargo, la toma diaria de ácido ibandronico pareció ser efectiva en una subpoblación de alto riesgo (DMO en cuello femoral T-score < 3,0), en la que la posibilidad de sufrir fracturas no vertebrales se redujo un 69%.

El tratamiento diario con 2,5 mg aumentó en forma progresiva la DMO vertebral y no vertebral.

El incremento de la DMO lumbar a los 3 años, en relación con el placebo, representó 5,3% y 6,5% con respecto al valor basal. El aumento de la DMO de la cadera, en relación con el valor basal, resultó del 2,8% en el cuello femoral, del 3,4% en toda la cadera y del 5,5% en el trocánter.

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo (como la CTX urinaria y la osteocalcina sérica) manifestaron el patrón previsible de supresión hasta las cifras premenopáusicas y alcanzaron la supresión máxima a lo largo de 3 a 6 meses.

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea experimentaron un descenso clínicamente relevante del 50% durante el primer mes de tratamiento con 2,5 mg de ácido ibandronico por día.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



Después de suspender el tratamiento, la tasa de elevación de la resorción ósea, asociada con la osteoporosis posmenopáusia, revirtió hasta los valores patológicos previos al tratamiento.

El análisis histológico de las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas, efectuado a los dos y tres años del tratamiento, mostró un hueso de calidad normal y ningún defecto de la mineralización.

*Pacientes pediátricos (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas)*

Bonviva no ha sido estudiado en población pediátrica; por lo tanto, no hay datos de eficacia o seguridad disponibles para este grupo etario.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

Los principales efectos farmacológicos del ácido ibandrónico sobre el hueso no guardan una relación directa con las concentraciones plasmáticas reales, como se ha demostrado en diversos estudios con animales y seres humanos.

### ***Absorción***

El ácido ibandrónico se absorbe enseguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan en forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron en el lapso de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua corriente). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas y se reduce apenas si se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO se reducen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandrónico.

### ***Distribución***

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en el ser humano resulta, como mínimo, de 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima en 40 – 50% de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano es aproximadamente un 85% - 87% (determinada en condiciones *in vitro*, con concentraciones terapéuticas), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### Biotransformación

No hay indicios de que el ácido ibandrónico se metabolice en los animales o en el ser humano.

### Eliminación

La fracción absorbida del ácido ibandrónico desaparece de la circulación a través de la absorción ósea (40 – 50% en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina inalterado por los riñones. La fracción no absorbida del ácido ibandrónico se excreta en forma intacta con las heces.

El intervalo de las vidas medias aparentes observadas es amplio pero, por regla general, la vida media terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la vida media terminal real es probable que sea sustancialmente más prolongada, al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Las cifras plasmáticas iniciales descienden rápidamente para alcanzar el 10% de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral respectivamente.

El clearance total del ácido ibandrónico es reducido: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84 – 160 ml/min. La depuración renal (aproximada 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) representa del 50 al 60% de la depuración total y se relaciona con el clearance de creatinina. La diferencia entre el clearance total y la depuración renal refleja, con toda seguridad, la captación por el hueso.

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas)

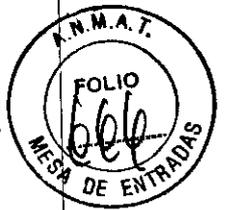
No se dispone de datos sobre el uso de Bonviva en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada (véase Posología y formas de administración)

En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, éste es el único factor que merece consideración (véase Pacientes con insuficiencia renal).

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El clearance renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el clearance de creatinina.

Según se demostró en el ensayo BM16549 donde la mayoría de las pacientes tenían insuficiencia renal leve a moderada, (CLCr igual o mayor de 30 ml/min), no es necesario un ajuste de dosis en esta población.

Las pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandrónico por día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquéllas con función renal normal; la depuración total del ácido ibandrónico llegó a 44 mg/min. Después de la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67%, 77% y 50%, respectivamente, entre las pacientes con insuficiencia renal grave, pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con insuficiencia renal grave (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandrónico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática (véase Posología y formas de administración)*

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en casos de insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ninguna función importante para la depuración del ácido ibandrónico, que no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con esta patología.

#### *Pacientes según su sexo*

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico se asemejan en ambos sexos.

#### *Pacientes según su etnia*

No se dispone de datos sobre diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandrónico por los pacientes asiáticos y caucásicos. Existe escasa información sobre pacientes de origen africano.

#### *Datos preclínicos sobre seguridad*

Los efectos tóxicos, por ejemplo, signos de daños renales, se manifestaron en perros sólo con exposiciones que excedían suficientemente la máxima exposición humana, lo que indica una relevancia clínica mínima.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

9



### *Mutagénesis y carcinogénesis*

No se hallaron indicios acerca del potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad no revelaron evidencias de actividad genética del ácido ibandrónico.

### *Toxicidad para la reproducción*

Durante el tratamiento oral de ratas y de conejos no se encontraron evidencias de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónico y tampoco se advirtieron reacciones secundarias para el desarrollo de la generación F<sub>1</sub> de ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en ensayos por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación con dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En ensayos sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de esperma con dosis de 0,3 y 1mg/kg/día y redujo la fertilidad en los machos con 1 mg/kg/día y en las hembras con 1,2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en los ensayos sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que los de los bifosfonatos como grupo. Se caracterizan por un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia) y aumento de las variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres).

### **Posología y formas de administración**

#### **Posología**

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 150 mg una vez por mes. El comprimido recubierto deberá tomarse preferentemente todos los meses en la misma fecha.

Bonviva debe tomarse después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día (*véase Interacciones*) o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido recubierto de Bonviva 150 mg, la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que les queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis. Después las pacientes deberán volver a tomar sus dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento.

Si les quedaran de 1 a 7 días para la administración de la siguiente dosis, las pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida.

Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.



Si el aporte dietético es insuficiente (*véanse Precauciones y advertencias; e Interacciones*), las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Bonviva para cada paciente en forma individualizada, sobre todo después de 5 o más años de uso.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes pediátricos***

No existe un uso relevante de Bonviva en niños, por lo que no ha sido estudiado en población pediátrica (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas*).

#### ***Pacientes de edad avanzada (> 65 años)***

No se requiere ningún ajuste de dosis (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el clearance de creatinina es mayor o igual a 30 ml/min.

No se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

No se requiere ningún ajuste de dosis (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

### ***Formas de administración***

Por vía oral.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



- Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros con un vaso con agua (de 180 a 240 ml) mientras la paciente está sentada o de pie. No se debe utilizar agua con una alta concentración de calcio. Si hay duda en cuanto a los niveles de calcio potencialmente altos en el agua corriente (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con bajo contenido mineral.
- Las pacientes no se podrán recostar hasta 1 hora después de tomar Bonviva.
- El agua es la única bebida que se puede administrar con Bonviva.
- Los comprimidos no se deben masticar ni succionar debido al peligro potencial de úlceras bucofaringeas.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipocalcemia.
- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia.
- Imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante por lo menos 60 minutos.

### **Precauciones y advertencias**

#### ***Hipocalcemia***

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva, es necesario corregir la hipocalcemia; así como deben tratarse de manera adecuada otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. El aporte suficiente de calcio y vitamina D es esencial para todas las pacientes.

#### ***Trastornos gastrointestinales***

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, Bonviva debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo (por ejemplo, esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica

E 10102



En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Las pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (*véase Posología y formas de administración*).

Los profesionales de la salud deben estar atentos a cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica y las pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con Bonviva y acudir al médico si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

Aunque en los ensayos clínicos controlados no se ha observado incremento del riesgo, en la poscomercialización, se han notificado casos de úlceras gástricas y duodenales con el uso de los bifosfonatos por vía oral, algunos graves y con complicaciones.

Como los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) y los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

#### ***Osteonecrosis mandibular***

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular generalmente asociados con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) en pacientes oncológicos tratadas con regímenes que incluían principalmente bifosfonatos de administración intravenosa. La mayoría también recibió quimioterapia y corticosteroides. También se ha registrado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratadas con bifosfonatos por vía oral.

En aquellas pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estas pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación de quienes desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No se dispone de datos que indiquen que la interrupción del tratamiento reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación riesgo/beneficio.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

13



### ***Fracturas atípicas de fémur***

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas con el tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en las pacientes tratadas con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha informado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando en forma individualizada el balance riesgo/beneficio, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bifosfonatos debe advertirse a las pacientes que comunique cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. Si se presentan dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min (*Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

### ***Pacientes con intolerancia a la galactosa***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

Sobre la base del perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas comunicadas, se prevé que Bonviva no tenga efecto o éste sea insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

10102



## ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

### ***Fertilidad***

No se dispone de datos de los efectos del ácido ibandrónico en seres humanos. Tanto en estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, como en estudios en ratas por vía intravenosa, disminuyó la fertilidad con dosis diarias elevadas de ácido ibandrónico (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

### ***Embarazo***

Bonviva es solo para uso en mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil. No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

No se debe utilizar Bonviva durante el embarazo.

### ***Lactancia***

Se ignora si el ácido ibandrónico se excreta en la leche materna humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa.

Se desaconseja el uso de Bonviva durante la lactancia.

## **Interacciones**

### **Interacción entre el medicamento y los alimentos**

La biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), pueden interferir en la absorción de Bonviva, como se ha demostrado en los estudios con animales. Por lo tanto, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Bonviva y su mantenimiento durante una hora después (véase *Posología y formas de administración*).

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, dado que el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). El ácido ibandronico se excreta sólo por vía renal y no se biotransforma.

### Suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes

Es muy probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) dificulten la absorción de Bonviva. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro fármaco por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar Bonviva.

### Ácido acetilsalicílico y AINEs

Dado que el ácido acetilsalicílico, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante (véase Precauciones y advertencias).

### Bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones

De las 1.500 pacientes incluidas en el ensayo BM16549 en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual y diaria de ácido ibandronico, un 14% y un 18% de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H<sub>2</sub>) o inhibidores de la bomba de protones después de uno y dos años, respectivamente. Dentro de este grupo de pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior fue similar, independientemente de si habían recibido Bonviva 150 mg una vez por mes o diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandronico en varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas en un 20%, probablemente por el descenso de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este incremento se encuentra dentro del intervalo normal de variación en la biodisponibilidad del ácido ibandronico, no es necesario un ajuste de la dosis de Bonviva cuando se administre con antagonistas H<sub>2</sub> o con otros principios activos que aumenten el pH del estómago.

10102



## Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves reportadas son la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula, irritación gastrointestinal, inflamación ocular (véase Precauciones y advertencias).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas pseudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados con la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (véase Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; Enfermedad pseudogripal).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 4 se muestra una lista completa de las reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente, se evaluó en 1.251 pacientes tratadas en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; procediendo la gran mayoría de las pacientes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411).

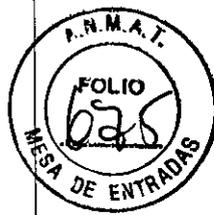
En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16549), la seguridad general de Bonviva 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 22,7% y 25,0% para Bonviva 150 mg dosis mensual, después de uno y dos años, respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se detallan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



**Tabla 4.** Reacciones adversas ocurridas en los ensayos Fase III, BM16549, MF4411 y en la experiencia poscomercialización, en mujeres posmenopáusicas que recibieron Bonviva 150 mg una vez por mes o 2,5 mg de ácido ibandronico diariamente.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico		<u>Exacerbación de asma</u>	Reacciones de hipersensibilidad	<u>Reacción/shock anafiláctico*+</u>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*+	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas	Esofagitis, incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, vómitos, flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, edema facial, urticaria	<u>Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis bullosa</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur+	Osteonecrosis mandibular*+
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad pseudogripal*	Fatiga		

\* Ver mayor información a continuación.

+ Identificados en la experiencia poscomercialización.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica, Biológica  
Directora Técnica

10102



### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, incluyendo aquellas con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y las que padecían dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con Bonviva 150 mg dosis mensual y las que recibían dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandronico.

#### *Enfermedad pseudogripal*

El síndrome pseudogripal incluye los acontecimientos ocurridos durante la fase aguda de la reacción o síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

#### *Osteonecrosis mandibular*

Se ha observado osteonecrosis mandibular con la administración de bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también se han registrado algunos casos en aquellas tratadas de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, y una higiene bucal pobre (*véase Precauciones y advertencias*).

#### *Inflamación ocular*

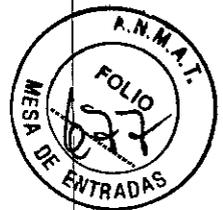
Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, episcleritis y escleritis con el tratamiento con ácido ibandronico, que en algunos pacientes no se resolvieron hasta la interrupción del mismo.

#### Reacción/shock anafiláctico

Se reportaron casos de shock/reacción anafiláctica, incluyendo eventos fatales, en pacientes tratados con ácido ibandronico intravenoso.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Se han informado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas con el tratamiento con bifosfonatos, incluido ibandronato, aunque la causalidad no ha sido establecida.

*Anormalidades de laboratorio*

En el estudio "pivotal" de tres años de duración (MF 4411) no se apreciaron diferencias entre la administración diaria de 2,5 mg de Bonviva y el placebo, en los resultados anormales de las pruebas de laboratorio indicativas de disfunción hepática o renal, alteraciones hematológicas, hipocalcemia o hipofosfatemia. Asimismo, tampoco se observaron variaciones entre los grupos en el estudio de un año de duración (BM 16549).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Bonviva al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

**Sobredosificación**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de Bonviva.

No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos que se fijen a Bonviva y aplicar un tratamiento sintomático de las posibles reacciones adversas. Dado el riesgo de irritación esofágica, no conviene inducir el vómito y la paciente deberá permanecer totalmente erguida.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

20

10102



**Observaciones particulares**

***Precauciones especiales de conservación***

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Comprimidos recubiertos con 150 mg envases con 1 y 3

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52.131.

**Elaborado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Río de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160  
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

*Fecha de la última revisión: Setiembre 2015.*

*RI + EMA + ANAMT C004 y 3° rcp + Shpe + CDS: 9.0C + CDS: 10.0C + CDS: 11.0C.*

**INVESTI FARMA S.A.**  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

**Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.**



10102

**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos**  
**Ácido ibandrónico**

**Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

**Contenido del Prospecto Información para el paciente**

1. Qué es Bonviva y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Bonviva.
3. Cómo es el tratamiento con Bonviva.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Bonviva.
6. Contenido del envase e información adicional

**1. QUÉ ES BONVIVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Bonviva pertenece a un grupo de medicamentos denominados bifosfonatos. Contiene el principio activo ácido ibandrónico.

Bonviva puede invertir la pérdida de hueso, ya que impide que se pierda más hueso y aumenta la masa ósea en la mayoría de las mujeres que lo toman, aún incluso cuando éstas no son capaces de ver o apreciar la diferencia. Bonviva puede ayudar a reducir los casos de rotura de huesos (fracturas). Esta reducción ha sido demostrada en fracturas vertebrales, pero no en las de cadera.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



Se le ha recetado Bonviva para tratar su osteoporosis posmenopáusica porque tiene un riesgo elevado de sufrir fracturas. Esta enfermedad se caracteriza por un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, hecho frecuente entre las mujeres después de la menopausia. En este período, los ovarios dejan de producir la hormona femenina —los estrógenos— que ayuda a conservar la salud del esqueleto.

Cuanto antes llegue una mujer a la menopausia, mayor es el riesgo de que sufra fracturas por osteoporosis. Otros factores que aumentan el riesgo de padecer fracturas son:

- aporte insuficiente de calcio y de vitamina D en la dieta,
- tabaquismo o consumo excesivo de alcohol,
- pocos paseos u otros ejercicios con carga de peso,
- antecedentes familiares de osteoporosis.

**Los hábitos saludables de vida** también facilitan los efectos favorables del tratamiento. Entre éstos se encuentran:

- una alimentación equilibrada, rica en calcio y en vitamina D;
- los paseos o cualquier otro ejercicio con carga;
- no fumar y un consumo no excesivo de alcohol.

## **2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR BONVIVA**

**No debe administrarse Bonviva si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) al ácido ibandrónico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Bonviva*).
- Tiene ciertos problemas esofágicos (el esófago es el tubo que conecta su boca con su estómago), tales como estrechamiento o dificultad al tragar.
- No puede permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos una hora seguida (60 minutos).
- **Tiene o ha tenido valores bajos del calcio en la sangre.** Por favor consulte con su médico.

### Precauciones y advertencias

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con Bonviva. Consulte con su médico antes de tomar Bonviva:

- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D).
- Si tiene algún problema en los riñones.
- Si tiene cualquier dificultad al tragar o trastornos digestivos.
- Si se encuentra bajo tratamiento dental o tiene prevista alguna cirugía dental, comuníquese a su dentista que está recibiendo Bonviva. Si usted tiene cáncer, también infórmele a su dentista.

Puede producirse irritación, inflamación o ulceración del esófago (tubo que conecta su boca con su estómago), a menudo con síntomas de dolor intenso en el pecho, dolor intenso después de tragar comida y/o bebida, náuseas intensas o vómitos, especialmente si los pacientes no beben un vaso lleno de agua y/o si se recuestan antes de que transcurra una hora después de la toma de Bonviva. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Bonviva e informe a su médico inmediatamente (véase Sección 3. Cómo es el tratamiento con Bonviva).

### Niños y adolescentes

No administre Bonviva a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

### Uso de Bonviva con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales. Especialmente:

- **Suplementos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio**, ya que posiblemente podrían influir en los efectos de Bonviva.
- Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como el ibuprofeno, el diclofenac sódico y el naproxeno) que pueden irritar el estómago y el intestino; al igual que Bonviva. Por lo tanto, tenga mucho cuidado cuando tome analgésicos o antiinflamatorios al mismo tiempo que Bonviva.

Después de ingerir el comprimido mensual de Bonviva, **espere 1 hora para tomar cualquier otro medicamento**, incluidos los productos contra la indigestión, los suplementos de calcio y las vitaminas.



### **Toma de Bonviva con los alimentos y bebidas**

**No tome Bonviva con los alimentos.** Bonviva pierde eficacia si se toma con los alimentos.  
**Puede beber agua pero no otros líquidos.**

Después de tomar Bonviva, espere 1 hora antes de tomar su primera comida y otras bebidas (véase Sección 3. Cómo es el tratamiento con Bonviva).

### **Embarazo y lactancia**

Bonviva es solo para uso en mujeres postmenopáusicas, y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

No tome Bonviva si está embarazada o se encuentra en período de lactancia.

Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede conducir y utilizar máquinas, ya que se prevé que Bonviva no tenga efecto o éste sea insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Bonviva contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que no puede tolerar o digerir algunos azúcares (por ejemplo, si tiene una intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lap lactosa o problemas de absorción de glucosa-galactosa), consúltelo antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON BONVIVA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de dudas acerca del tratamiento con Bonviva, consúltelo nuevamente.

**La dosis habitual de Bonviva 150 mg es de un comprimido por mes.**

### **Cómo tomar el comprimido mensual**

Es importante que siga con atención estas instrucciones. Están diseñadas para que Bonviva llegue de inmediato al estómago y ocasione menos irritación.

- **Tome un comprimido de Bonviva 150 mg una vez por mes.**

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

- **Elija el día del mes** que le resulte más fácil de recordar. Puede elegir la misma fecha (ya sea el primer día de cada mes) o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes). Elija lo que mejor se ajuste a su rutina.
- Tome el comprimido de Bonviva **después de un mínimo de 6 horas de la última comida o bebida, exceptuando el agua.**
- Tome el comprimido de Bonviva:
  - **después de levantarse, y**
  - **antes de desayunar o de ingerir líquidos** (con el estómago vacío).
- **Trague el comprimido con un vaso de agua** (como mínimo, 180 ml).
- **No tome el comprimido con agua con una alta concentración de calcio, jugo de frutas u otras bebidas. Si tuviera duda sobre los niveles de calcio potencialmente altos del agua corriente (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con un bajo contenido mineral.**
- **Trague el comprimido entero** -no lo mastique, triture ni lo disuelva dentro de la boca.
- **Durante la hora siguiente (60 minutos)** después de haber ingerido el comprimido:
  - **no se recueste**; si no permanece erguida (de pie o sentada), parte del medicamento podría regresar al esófago



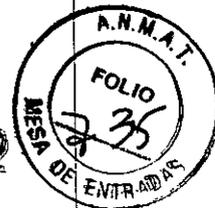
- **no coma nada**



- **no beba nada** (salvo agua, si la necesita)
  - **no tome ningún otro medicamento**
- Después de esperar 1 hora, usted podrá tomar el desayuno y la primera bebida del día. Una vez que haya comido, puede, si lo desea, recostarse y tomar los demás medicamentos que necesite.

No tome este medicamento a la hora de acostarse ni antes de levantarse.

10102



### Continuación del tratamiento con Bonviva

Es importante que tome Bonviva todos los meses, hasta que se lo indique el médico.

Después de 5 años de tratamiento con Bonviva, consulte con su médico si debe continuar tomándolo.

### Si toma más Bonviva del que debiera

Si ha tomado, por error, algún comprimido de más, **beba un vaso entero de leche y comuníquese de inmediato a su médico.**

**No se induzca el vómito ni se recueste** porque podría irritarse el esófago.

### Si olvidó tomar Bonviva

Si olvida tomar el comprimido en la mañana del día que ha elegido, **no ingiera el comprimido más tarde.** En su lugar, consulte su calendario para ver cuándo le corresponde tomar su próxima dosis:

**Si olvidó tomar el comprimido en su día elegido y su próxima dosis es dentro de 1 a 7 días...**

Nunca tome dos comprimidos de Bonviva dentro de la misma semana. Espere hasta que le corresponda tomar la siguiente dosis y tómela de manera habitual, después vuelva a tomar un comprimido por mes según los días marcados en su calendario.

**Si olvidó tomar el comprimido en su día elegido y su próxima dosis es dentro de más de 7 días...**

Tome un comprimido la mañana siguiente al día que recuerde que olvidó la dosis, después vuelva a tomar un comprimido por mes según los días marcados en su calendario.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Bonviva puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

**Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes).**

- Dolor intenso en el pecho, dolor intenso al tragar comida o bebida, náuseas intensas o vómitos, dificultad al tragar. Puede tener una inflamación intensa, posiblemente con sensación de dolor o constricción esofágica (el esófago es el tubo que conecta su boca con su estómago).

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

**Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes).**

- Picazón, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar.
- Dolor de ojo persistente e inflamación.

**Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes).**

- Dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula (necrosis [muerte del tejido óseo] del hueso de la mandíbula).
- Reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida.
- Reacciones adversas graves en la piel.

**Otros efectos adversos posibles**

**Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes).**

- Dolor de cabeza.
- Ardor estomacal, molestia al tragar, dolor de estómago o intestinos (como "gastroenteritis" o "gastritis"), indigestión, náuseas, diarrea.
- Calambres musculares, rigidez de articulaciones y extremidades.
- Síntomas pseudogripales, incluidos fiebre, escalofríos y temblores, sensación de malestar, dolor de huesos, músculos y articulaciones. Consulte con su médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días.
- Erupción cutánea.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes).**

- Mareos.
- Flatulencia.
- Dolor de espalda.
- Sensación de fatiga y agotamiento.
- Ataques de asma.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes).

- Inflamación del duodeno (primera sección del intestino) que causa dolor de estómago.
- Urticaria.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

#### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Bonviva al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

#### **5. CONSERVACIÓN DE BONVIVA**

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Composición de Bonviva**

##### **Qué contiene Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos:**

- El principio activo es el ácido ibandrónico. Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de ácido ibandrónico (en forma de ibandronato monosódico monohidratado).

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

10102



- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, Macrogol 6000, y mezcla para recubrimiento (hipromelosa, dióxido de titanio, talco).

**Aspecto de Bonviva y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos de Bonviva son de color blanco o blanquecino, tienen forma oblonga y la inscripción "BNVA" en una cara, y "150" en la otra cara.

Envases con 1 y 3 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Setiembre 2015.

RI + EMA + ANAMT C004 y 3° rcp + Shpe + CDS: 9.0C + CDS: 10.0C + CDS: 11.0C.

✓

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica