



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

DISPOSICIÓN Nº **9337**

BUENOS AIRES, 06 NOV 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004846-14-9 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: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO IBANDRONICO 3 mg/3 ml (equivalentes a 3,375 mg de ácido ibandronico en forma de sal monosódica, monohidrato), aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 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



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

DISPOSICIÓN N° **9337**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 747 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: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO IBANDRONICO 3 mg/3 ml (equivalentes a 3,375 mg de ácido ibandronico en forma de sal monosódica, monohidrato), aprobada por Certificado Nº 52.131 y Disposición Nº 2192/05, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 617 a 679, para los prospectos y de fojas 687 a 707, para la información para el paciente.

✓
lp.
LV



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

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

9 3 3 7

DISPOSICIÓN N°

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2192/05 los prospectos autorizados por las fojas 617 a 637 y la información para el paciente autorizada por las fojas 687 a 693, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


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° 1-0047-0000-004846-14-9

DISPOSICIÓN N° **9 3 3 7**

Jfs


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1868/2015
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°.....**9 3 3 7**..... 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: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO IBANDRONICO 3 mg/3 ml (equivalentes a 3,375 mg de ácido ibandronico en forma de sal monosódica, monohidrato).-

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.	Anexo de Disposición N° 4911/12. (prospectos)	Prospectos de fs. 617 a 679, corresponde desglosar de fs. 617 a 637. Información para el paciente de fs. 687 a 707, corresponde desglosar de fs. 687 a 693.-

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

✓
|
R
-
LV



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

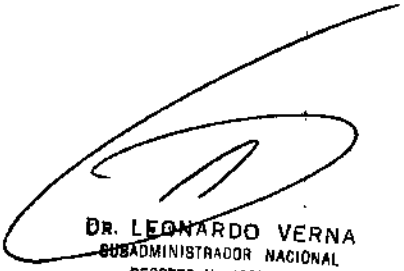
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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 **06 NOV 2015**, de mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004846-14-9

DISPOSICIÓN Nº **9337**

Jfs


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

06 NOV 2015



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

91337

Bonviva®
Ácido ibandróico
Roche

Solución inyectable i.v. 3 mg/3 ml

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición

Cada jeringa prellenada contiene 3 mg de ácido ibandróico (equivalentes a 3,375 mg de ácido ibandróico en forma de sal monosódica, monohidrato), en un excipiente compuesto por cloruro sódico 25,8 mg, ácido acético glacial 1,53 mg, acetato sódico 0,612 mg y agua para inyectables 2980,683 mg.

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.

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

9337



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El ácido ibandrónico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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 libres de dosis) 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 tanto diaria como intermitente con intervalos libres de dosis de entre 9 – 10 semanas, se han confirmado en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandrónico demostró tener eficacia antifractura.

En modelos animales, el ácido ibandrónico 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 telopéptidos aminoterminales entrecruzados del colágeno de tipo I [NTX]).

Tanto la ingesta oral diaria como la intermitente (con intervalos libres de dosis de entre 9 – 10 semanas por trimestre), así como la administración de ácido ibandrónico intravenoso en mujeres posmenopáusicas produjeron cambios bioquímicos indicativos de una inhibición de la resorción ósea dosis-dependiente.

Bonviva inyección intravenosa disminuye los niveles séricos de telopéptidos carboxiterminales de la cadena alfa del colágeno tipo I (CTX) en los 3 – 7 primeros días de tratamiento y los niveles de osteocalcina en los 3 primeros meses.

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

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

9337



Después de la interrupción del tratamiento se origina una reversión a los valores patológicos elevados de la tasa de resorción ósea asociadas con osteoporosis posmenopáusicas.

El análisis histológico de biopsias óseas después de 2 y 3 años de tratamiento de mujeres posmenopáusicas con 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente por vía oral y dosis intravenosas intermitentes de hasta 1 mg cada 3 meses, muestra calidad ósea normal y ningún indicio de defecto en la mineralización. Después de 2 años de tratamiento con Bonviva 3 mg inyectable, también se observó una disminución esperada del recambio óseo, calidad ósea normal y ausencia de defecto en la mineralización.

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 3 mg inyectable, cada 3 meses

Densidad mineral ósea (DMO): En el ensayo (BM16550) a dos años, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico de no inferioridad, realizado en mujeres posmenopáusicas (1.386 mujeres entre 55 – 80 años) con osteoporosis (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE), Bonviva 3 mg intravenoso administrado cada 3 meses demostró ser por lo menos igual de eficaz que 2,5 mg de ácido ibandronico diarios por vía oral. Esto se demostró tanto en el análisis primario a un año, como en el análisis confirmatorio final a los dos años (Tabla 1).

El análisis primario de los datos del ensayo BM16550 a un año y el análisis confirmatorio a 2 años demostraron la no inferioridad del régimen de dosificación de 3 mg inyectable cada 3 meses en comparación con la dosis oral diaria de 2,5 mg, respecto del aumento en la media de la DMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter (Tabla 1).

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

Tabla 1. Cambios relativos medios en el valor de referencia de la BMO de la 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 BM16550.

Cambios relativos medios en el valor de referencia % [IC 95%]	Datos a un año del ensayo BM16550		Datos a dos años del ensayo BM16550	
	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 377)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N = 365)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 334)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N = 334)
Columna lumbar BMO	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Cadera completa DMO	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Cuello femoral DMO	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trocánter DMO	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Además, según el análisis prospectivo a un año, $p < 0,001$ y a dos años $p < 0,001$ Bonviva 3 mg inyectable demostró ser superior a la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico administrada por vía oral.

En la DMO lumbar, el 92,1% de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada tres meses aumentaron o mantuvieron su DMO después de 1 año de tratamiento (es decir, fueron respondedoras) comparado con 84,9% de las que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,002$). Después de dos años de tratamiento, el 92,8% de las tratadas con la dosis de 3 mg inyectables y el 84,7% de las que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios aumentaron o mantuvieron la DMO lumbar ($p = 0,001$).

En la DMO en cadera completa, el 82,3% de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada 3 meses fueron respondedoras a 1 año, en comparación con el 77,0% de las que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,02$). Después de dos años de tratamiento, el 85,6% de las tratadas con la dosis de 3 mg cada 3 meses y el 77,0% de las que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios tuvieron un aumento o mantenimiento de la DMO en cadera ($p = 0,004$).

La proporción de pacientes que aumentaron o mantuvieron su DMO lumbar y cadera total a un año de tratamiento fue 76,2% en el grupo de 3 mg inyectable cada 3 meses y 67,2% en el grupo de dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,007$). A los dos años, un 80,1% y 68,8% de las pacientes cumplen con este criterio en la administración de 3 mg inyectables cada 3 meses.

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

9 3 3,7



Marcadores bioquímicos del recambio óseo: En todos los tiempos de medidas se han observado reducciones clínicamente significativas de los niveles de CTX en suero. A los 12 meses la mediana de los cambios relativos con respecto a los valores de referencia fue de -58,6% para la dosis de 3 mg intravenoso cada 3 meses y de 62,6% para la dosis oral de 2,5 mg diarios. Además, el 64,8% de las pacientes que recibieron 3 mg inyectable cada 3 meses resultaron respondedoras (definido como un descenso $\geq 50\%$ del valor de referencia), comparado con 64,9% de las que recibieron dosis oral de 2,5 mg diarios. La reducción de CTX en suero se mantuvo durante 2 años, con más de la mitad de las pacientes identificadas como respondedoras en ambos grupos de tratamiento.

Según los resultados del ensayo BM16550 se espera que Bonviva 3 mg inyección intravenosa, cada tres meses sea igual de efectivo en la prevención de fracturas que la administración oral diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico.

Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico

En un ensayo inicial de 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 ibandronico en dosis orales de 2,5 mg por día y dosis intermitentes de 20 mg como régimen exploratorio. El ácido ibandronico se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis).

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% después de 3 años ($p = 0,011$). El fuerte efecto sobre las mismas quedó reflejado, asimismo, en una reducción estadísticamente significativa de la pérdida de talla, en comparación con el placebo ($p < 0,0001$).

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.



9.337

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.

INVEST. FARMA 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 oral 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 administrando diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

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

9337



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 ibandrónico por día.

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.

Las concentraciones plasmáticas de ácido ibandrónico aumentan de manera proporcional después de la administración intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

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.

Biotransformación

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

Eliminación

El ácido ibandrónico se elimina de la circulación vía absorción ósea (se estima un 40 – 50% en mujeres posmenopáusicas) y el resto en forma inalterada por los riñones.

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

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 en función de la duración del estudio, de la dosis administrada y de la sensibilidad del ensayo, la vida media terminal real es probable que sea sustancialmente más prolongada, como 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 ibandronico 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 ibandronico 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*).

Pacientes con insuficiencia renal

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

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual o mayor de 30 ml/min).

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

Las pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandronico 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 ibandronico 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 Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*).

Sólo se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandronico en un número limitado de pacientes con enfermedad renal terminal tratada por hemodiálisis, por lo tanto, se desconoce la farmacocinética del ácido ibandronico en las pacientes no tratadas por hemodiálisis. El ácido ibandronico no debería utilizarse en las pacientes con enfermedad renal terminal, debido a que los datos disponibles son limitados.

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

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandronico en casos de insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ninguna función importante para la depuración del ácido ibandronico, 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 ibandronico 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 ibandronico por los pacientes asiáticos y caucásicos. La información sobre pacientes de origen africano es limitada.

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.

Mutagénesis y carcinogénesis

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

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios específicos para el régimen posológico de 3 meses. En estudios para dosis diarias intravenosas no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónico en ratas y conejos. El aumento del peso corporal disminuyó en la generación F₁ de las ratas. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en ensayos por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación en 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 1 mg/kg/día y redujo la fertilidad en los machos con 1 mg/kg/día y en las hembras con 1,2 mg/kg/día. Otras reacciones adversas del ácido ibandrónico en los ensayos sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son las mismas que las de los bifosfonatos como grupo. Se caracterizan por un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (dístocia) y aumento de las variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres).

Posología y formas de administración

La dosis recomendada es de 3 mg de ácido ibandrónico, administrado como inyección intravenosa durante 15 – 30 segundos, cada tres meses.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D (*véanse Precauciones y advertencias; e Interacciones*).

Si usted olvidó una dosis, se debería administrar la inyección tan pronto como sea posible. Después las inyecciones se deberían programar cada tres meses a partir de la fecha de la última inyección.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuarlo debe ser evaluada 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*).

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

9 3 3 7



Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda la administración de ácido ibandrónico inyectable a pacientes con creatinina sérica superior a 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) o con clearance de creatinina (medido o estimado) inferior a 30 ml/min, debido a que los datos clínicos disponibles de ensayos que incluyen este tipo de pacientes son limitados (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si la creatinina sérica es menor o igual a 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) o si el clearance de creatinina (medido o estimado) es mayor o igual a 30 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Formas de administración

Por vía intravenosa durante 15 – 30 segundos, cada tres meses.

Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa (véase *Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipocalcemia.

Precauciones y advertencias

Errores en la administración

Se debe tener cuidado para no administrar las inyecciones de Bonviva por vía intrarterial o paravenosa, ya que esto podría causar daño en los tejidos.

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

12

Hipocalcemia

Bonviva, como otros bifosfonatos de administración intravenosa, puede provocar un descenso transitorio de los valores de calcio sérico.

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva inyectable, se debe tratar la hipocalcemia; así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral.

Todas las pacientes deben recibir un suplemento adecuado de calcio y vitamina D.

Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratadas con ácido ibandróico intravenoso.

Quando se administre la inyección intravenosa de Bonviva, se debe disponer fácilmente de atención médica apropiada y medidas de monitorización. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves alérgicas/hipersensibilidad, se debe interrumpir la inyección e iniciar el tratamiento adecuado.

Pacientes con insuficiencia renal

Las pacientes que presenten enfermedades concomitantes o que utilicen medicamentos con potenciales reacciones adversas sobre el riñón deben ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva inyectable en pacientes con creatinina sérica por encima de 200 μ mol (2,3 mg/dl) o con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca se debe evitar la hiperhidratación.

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 recibieron 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.

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 comuniquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. Si se presentan dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Bonviva está esencialmente exento de sodio.

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.

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

9 3 3 7



Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

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

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico 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 ibandronico se excreta en la leche materna humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandronico en la leche después de su administración intravenosa.

Se desaconseja el uso de Bonviva durante la lactancia.

Interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, dado que el ácido ibandronico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano; 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.

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

15



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 entre 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 (BM16550), la seguridad general de Bonviva 3 mg inyección intravenosa cada 3 meses y 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente por vía oral fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 26,0% y 28,6% para Bonviva 3 mg/3 ml inyectable cada tres meses, 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.

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

337



Tabla 4. Reacciones adversas ocurridas en los ensayos Fase III, BM16550, MF4411 y en la experiencia poscomercialización en mujeres posmenopáusicas que recibieron Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses o 2,5 mg de ácido ibandrónico 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			
Trastornos oculares			Inflamación ocular*+	
Trastornos vasculares		Flebitis/ tromboflebitis		
Trastornos gastrointestinales	Gastritis, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, hinchazón facial/ edema, urticaria	<u>Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis bullosa</u>
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Dolor de huesos	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur+	Osteonecrosis mandibular*+
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad pseudogripal*, fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección, astenia		

* Ver mayor información a continuación.
 + Identificados en la experiencia poscomercialización.

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

9 3 37



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pseudogripal

El síndrome pseudogripal incluye los acontecimientos notificados similares a la reacción de la fase aguda o a los síntomas, incluyendo mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos.

Osteonecrosis mandibular

Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también se han registrado algunos casos en aquellas pacientes 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 algunas pacientes no se resolvieron hasta la interrupción del mismo.

Reacción/shock anafiláctico

Se han informado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ácido ibandronico intravenoso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

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

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

9337



Anormalidades de laboratorio

No se apreciaron diferencias entre la administración de Bonviva y el placebo en lo que respecta a las anomalías biológicas indicadoras de trastornos de la función hepática o renal, una hipocalcemia o una hipofosfatemia. Asimismo, no se comprobó tampoco ninguna variación entre los grupos del estudio pivotal (BM 16550) referentes a la administración de 3 mg de Bonviva i.v. cada tres meses.

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.

Según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía intravenosa puede ocasionar complicaciones como hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. La reducción clínicamente relevante de los niveles séricos de calcio, fosfato y magnesio debería ser tratada con la administración intravenosa de gluconato cálcico, fosfato potásico o fosfato sódico y sulfato de magnesio, respectivamente.

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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Bonviva solución inyectable no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

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

993371



Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15° C y 30° C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cuando el producto se administre a través de una vía intravenosa ya existente, la infusión se debe restringir tanto a soluciones salinas isotónicas como a soluciones de 50 mg/ml de glucosa al 5%. Esto es aplicable también a las soluciones utilizadas para enjuagar la aguja y los otros dispositivos.

La solución que no se use en la inyección, así como la jeringa y la aguja para inyección, deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

Se deben seguir estrictamente las siguientes instrucciones para el uso y eliminación de jeringas y otros dispositivos de medicamentos que sean punzantes:

- Nunca se deben reutilizar las agujas y jeringas.
- Desechar las agujas y jeringas en contenedores de objetos punzantes (recipientes de residuos a prueba de pinchazos).
- Mantener el contenedor fuera del alcance de los niños.
- Se debe evitar tirar los contenedores de objetos punzantes a la basura.
- Desechar el contenedor entero 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

Jeringas prellenadas de 3 ml con 3 mg y agujas para inyección envases con 1 y 4

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

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

9 3 3 7



Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH y KG
Langenargen, Alemania

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: 7.0C + CDS: 8.0C + CDS: 9.0C.

✓

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

Revisión Setiembre 2015: ORIGINAL.

9 3 3 7



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Bonviva 3 mg solución inyectable
Acido ibandronico

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 ibandronico.

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.

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

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

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 padeecer 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:

- **Tiene o ha tenido valores bajos del calcio en la sangre.** Por favor consulte con su médico.
- 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).

Precauciones y advertencias

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

- Si tiene o ha tenido problemas en los riñones, insuficiencia renal o ha necesitado diálisis, o si tiene cualquier otra enfermedad que pueda afectar a sus riñones.
- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D).



- Usted debería tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Bonviva. Si no pudiera, debe informar a su médico.
- Si se encuentra bajo tratamiento dental o tiene prevista alguna cirugía dental, comunique a su dentista que está recibiendo Bonviva. Si usted tiene cáncer, también infórmele a su dentista.
- Si tiene insuficiencia cardíaca y su médico le recomendó una toma diaria limitada de líquidos.

Se han comunicado casos graves, algunas veces mortales, de reacción alérgica en pacientes tratados con ácido ibandronico intravenoso. Debería informar inmediatamente a su médico si experimenta uno de los siguientes síntomas: falta de aire/dificultad respiratoria, sensación de opresión en la garganta, hinchazón de la lengua, mareos, sensación de pérdida de conocimiento, enrojecimiento o hinchazón de la cara, erupción corporal, náuseas o vómitos (véase en la Sección 4. Posibles efectos adversos).

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.

Embarazo y lactancia

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

No debe usar 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.

Este medicamento contiene menos de 1 μ mol de sodio (23 mg) por dosis (3 ml), es decir, está esencialmente "exento de sodio".

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

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

9 3 371



3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON BONVIVA

La dosis recomendada de Bonviva inyectable intravenoso es de 3 mg (1 jeringa prellenada) cada 3 meses.

La inyección debe administrarse por vía intravenosa por un médico o personal sanitario calificado/entrenado. No se administre la inyección usted mismo.

Bonviva inyectable debe administrarse en vena y no por cualquier otra vía.

Continuación del tratamiento con Bonviva

Para conseguir el máximo beneficio del tratamiento, es importante continuar recibiendo las inyecciones cada 3 meses durante el período prescrito por su médico.

Bonviva trata la osteoporosis sólo mientras usted recibe el tratamiento, incluso si usted no viera o sintiese diferencia. Después de 5 años de tratamiento con Bonviva, consulte con su médico si debe continuar recibiéndolo.

Usted deberá tomar suplementos de calcio y vitamina D, como su médico le indique.

Si usted usa más Bonviva del que debiera

Usted puede experimentar disminución de los niveles de calcio, fósforo o magnesio en sangre. Su médico puede tomar medidas para corregir estas alteraciones, administrándole una inyección de estos minerales.

Si olvidó usar Bonviva

Usted deberá concertar una consulta con su médico para que le administre la próxima inyección lo antes posible. A partir de esa fecha continúe recibiendo las inyecciones cada 3 meses.

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:

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 (véase la Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Bonviva).
- Reacciones adversas graves en la piel.

Otros efectos adversos posibles

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

- Dolor de cabeza.
- Dolor de estómago (como "gastroenteritis" o "gastritis"), indigestión, náuseas, diarrea o estreñimiento.
- Dolor en los músculos, articulaciones y espalda.
- Sensación de fatiga y agotamiento.
- 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.

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

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

- Inflamación de la vena.
- Dolor o lesión en el lugar de la inyección.
- Dolor de huesos.
- Sensación de debilidad.
- Ataques de asma.

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

- 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 entre 15° C y 30° C.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

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

9337



- La persona que administra la inyección, debe desechar cualquier resto de solución no utilizado y depositar la jeringa y la aguja para inyección usadas en el recipiente destinado a tal efecto.
- 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 3 mg jeringa prellenada:

- El principio activo es el ácido ibandrónico. Una jeringa prellenada contiene 3 mg de ácido ibandrónico en 3 ml de solución (en forma de ibandronato monosódico monohidratado).
- Los demás componentes son: cloruro sódico, ácido acético glacial, acetato sódico y agua para inyectables.

Aspecto de Bonviva y contenido del envase

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringas prellenadas es una solución clara e incolora. Cada jeringa prellenada contiene 3 ml de solución.

Envases con 1 y 4 jeringas prellenadas de 3ml con 3 mg y agujas para inyección.

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.

Fecha de la última revisión: Setiembre 2015.

RI + EMA + ANAMT C004/13 y 3° rep + Shpe + CDS: 7.0C + CDS: 8.0C + CDS: 9.0C.

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

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.