



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

4736

BUENOS AIRES, 14 AGO 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010306-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg, 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.

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

J

6

17/8



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N°

4736

Que a fojas 226 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg, aprobada por Certificado N° 52.131 y Disposición N° 2192/05, propiedad de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 86.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2192/05 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 30, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

*A
MCA*



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4736**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.131 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010306-12-6

DISPOSICION Nº

4736

W. Singh
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Mesa



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**4.7.3.6**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.131 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país 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 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2192/05.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-014272-04-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 0096/11.-	Prospectos de fs. 3 a 86, corresponde desglosar de fs. 3 a 30.-

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

Handwritten marks: a signature and the word "MOT" with a checkmark.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por la firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.131 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**14 AGO 2012**.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010306-12-6

DISPOSICIÓN N°

4736

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

4736

000003



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Bonviva®
Acido ibandronico
Roche

Comprimidos recubiertos
150 mg

Industria Brasileira
Expendio bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de ácido ibandronico (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.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOCQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico es un bifosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento 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, el ácido ibandronico 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 diaria y la administración duradera e intermitente (con intervalos largos 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 dosis farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallan dentro del intervalo tóxico). En humanos, la eficacia de la administración diaria y de la intermitente con un intervalo libre de dosis de ácido ibandronico entre 9 - 10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró tener eficacia anti fractura.

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 realizada 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 después de la administración. 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 siguientes de la administración de la cuarta dosis. Dejando de administrar dosis posteriores, se produce una pérdida de la supresión de los marcados bioquímicos de la resorción ósea.

HTA

INVESTI - FARMA S.A.
GRACIELA B. SHINYASHIKI APODERADA
VIVIANA E. RIVAS FARMACÉUTICA BIOQUÍMICA DIRECTORA TÉCNICA
2

ORIGINAL

6739



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 ibandronico administrados diariamente (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE).

Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a 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 fundamental) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el ensayo BM16549.

	<u>Datos a un año del ensayo BM16549</u>		<u>Datos a dos años del ensayo BM16549</u>	
	<u>2.5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 318)</u>	<u>Bonviva 150 mg dosis mensual (N = 320)</u>	<u>2.5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N = 294)</u>	<u>Bonviva 150 mg dosis mensual (N = 291)</u>
<u>Columna lumbar L2-L4 DMO</u>	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
<u>Cadera completa DMO</u>	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
<u>Cuello femoral DMO</u>	1,7 [2,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
<u>Trocánter DMO</u>	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 ibandronico administrados diariamente en incrementos de la DMO lumbar.

MCA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA BIQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

A un año (análisis fundamental), el 91,3% de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg fueron respondedoras (aquellas que mantuvieron o aumentaron el valor de DMO lumbar sobre los valores de referencia), frente al 84% de pacientes 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 pacientes que recibieron 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 pacientes que recibieron 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 pacientes que recibieron 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 pacientes que reciben 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 los 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 fundamental) 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 pacientes que recibieron diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico, resultaron respondedores (definido como un descenso $> 50\%$ 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).

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODEADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4



En este ensayo se reclutó 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 las pacientes 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 de forma estadística y clínicamente significativa con la pauta de 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente. Esta pauta redujo 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) de tratamiento. 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 fracturas vertebrales 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)
<u>Reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas</u>		62% (40,9, 75,1)
<u>Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas</u>	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
<u>Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas</u>		49% (14,03, 69,49)
<u>Incidencia de fracturas vertebrales clínicas</u>	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
<u>DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal</u>	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
<u>DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera</u>	-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 consistente con lo observado para la población global.

MSA

INVESTI-FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 FARMACIA Y QUIMICA
 DIRECCION TECNICA
 GRACIELA B. SHINYASHIKI
 APODERADA

ORIGINAL

4736



Después de suspender el tratamiento, la tasa de elevación de la resorción ósea, asociada con la osteoporosis posmenopáusica, 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

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

Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales 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 en seguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de 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. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandrónico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO disminuyen 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 como el 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.

1702


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4738

600010



Metabolismo

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

Eliminación

La fracción absorbida del ácido ibandronico 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 ibandronico se excreta de 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 larga al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos 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) explica 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos sobre el uso de Bonviva en estos grupos de edad.

Pacientes de edad avanzada

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, este 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.

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

MFA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA
8



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 aquellas con una 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 extra renal 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

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en casos de insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ningún papel 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 insuficiencia hepática.

Pacientes según su género

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

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. Existen muy pocos datos sobre pacientes de origen africano.

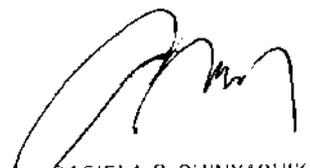
Datos preclínicos sobre seguridad

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.

Mutagénesis y carcinogénesis

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

1657


GRACIELA B SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA Y QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



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 ibandronico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F₁ 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 a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En ensayos sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó el recuento de espermatozoides a dosis de 0,3 y 1mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg/kg/día y en las hembras a 1,2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandronico 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

General

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 quedan 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.

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 evaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Bonviva para cada paciente de forma individualizada, sobre todo después de 5 o más años de uso.

MGA

GRAZIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÓLOGA QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

738



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No existe un uso relevante de Bonviva en niños, por lo que no ha sido estudiado en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

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.

Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros con un vaso con agua (de 180 a 240 ml) sentadas o de pie. 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. Se debe tener en cuenta que ciertas aguas minerales pueden contener una alta cantidad de calcio y, por tanto, no deben utilizarse.

Los comprimidos no se deben masticar ni succionar debido al peligro potencial de úlceras bucofaringeas.

157

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA BIOTECNOLÓGICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ORIGINAL

4736



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).

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. Los 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 los pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con Bonviva y acudir al médico si desarrolla disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

1-07


SHACILA B. SHINYASHIKI
APODEHADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACOLÓGICA - QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736



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 tratados con regímenes que incluían principalmente bifosfonatos de administración intravenosa. La mayoría de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides. También se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos de administración oral.

En aquellos 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, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No se dispone de datos que indiquen que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos 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

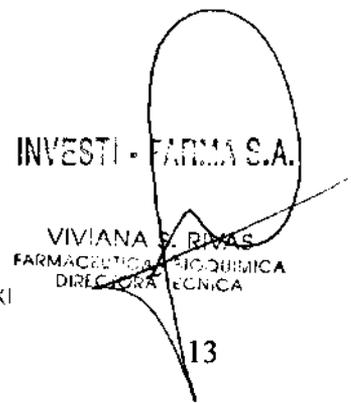
Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas con el tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos 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. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance riesgo/beneficio, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

174

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA FISIQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA



ORIGINAL

4736



Durante el tratamiento con bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente 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

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos de los efectos del ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad a dosis diarias elevadas (véase Características farmacológicas Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

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.

1709


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

Lactancia

Se desconoce 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

La biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), incluida la leche, 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).

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 medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar Bonviva.

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, dado que el ácido ibandrónico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas. Además, la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 85% - 87% (determinado *in vitro* en concentraciones terapéuticas de medicamento), y por lo tanto a concentraciones terapéuticas existe una baja probabilidad de interacciones con otros medicamentos debidas a un desplazamiento. El ácido ibandrónico se excreta sólo por vía renal y no se biotransforma. La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos.

En un ensayo a dos años llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16549), la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior después de la administración conjunta con aspirina o AINEs, fue similar en tratamientos con una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico y Bonviva 150 mg dosis mensual, después de uno y dos años.

De las 1.500 pacientes incluidas en el ensayo BM16549 en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, un 14% y un 18% de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H2) 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 ibandrónico.

109


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOTECNICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4736



La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas en un 20%, probablemente por el descenso de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento se encuentra dentro del intervalo normal de variación en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, no es necesario un ajuste de la dosis de Bonviva cuando se administre con antagonistas H2 o con otros principios activos que aumente el pH del estómago.

En los estudios de interacción farmacocinética con mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de interacciones potenciales con el tamoxifeno o con la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos).

No se ha observado ninguna interacción después de administrar este medicamento en combinación con el melfalán o la prednisolona a pacientes con mieloma múltiple.

Reacciones adversas

La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó entre 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; siendo la gran mayoría de pacientes del ensayo pivotal a tres años sobre fractura (MF4411). El perfil general de seguridad de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en estos ensayos fue similar al del placebo.

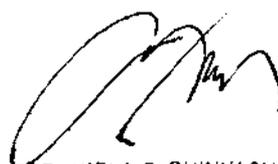
En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16549), la seguridad general de Bonviva 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 22,7% y un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

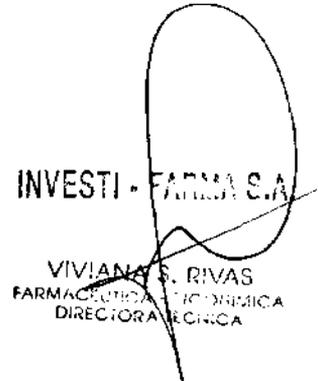
La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue artralgia.

Las reacciones adversas que los investigadores consideraron casualmente relacionadas con Bonviva se enumeran a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

102


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA Y QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736



Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento 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.

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

* Ver mayor información a continuación.

+ Identificados en la experiencia poscomercialización.

MCA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. BIVAS
FARMACÉUTICA Y QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736



Reacciones adversas gastrointestinales

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y las pacientes con 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 tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandronico.

Enfermedad pseudogripal

Se han notificado casos de síntomas pseudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Bonviva 150 mg. dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales después de la continuación del tratamiento. El síndrome pseudogripal incluye todos los eventos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

Osteonecrosis mandibular

Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos casos han sido observados en pacientes tratados 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. En algunos casos estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento con ácido ibandronico.

Trastornos del sistema inmunológico

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

157


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA S.C. S. DE C.V.
DIRECTORA TÉCNICA

4736



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 diferencias entre los grupos en el estudio de un año de duración (BM 16549).

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 fijan 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.

Observaciones particulares

Periodo de validez

60 meses.

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.

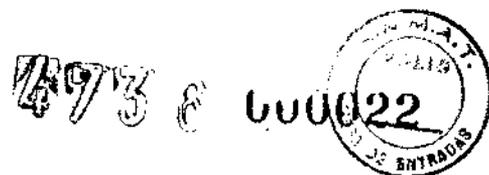
MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL



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: Mayo 2012.
RI + CDS: 8.0C

MGA



GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA



INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA Y BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736



INFORMACION PARA EL PACIENTE
Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos
Acido ibandronico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- 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 perjudicarles.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es Bonviva y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Bonviva.
3. Cómo tomar Bonviva.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Bonviva.
6. Información adicional

1. QUÉ ES BONVIVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Bonviva pertenece a un grupo de medicamentos denominados **bifosfonatos** que contiene ácido ibandronico. No contiene hormonas.

Bonviva puede invertir la pérdida de hueso ya que impide que se pierda más hueso y aumenta la masa de hueso 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.

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

MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA Y QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4736

600024



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 sufrir 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.

Muchas personas con osteoporosis no sufren síntomas. Si usted no tiene síntomas, puede resultarle difícil saber si padece el trastorno. De todas maneras, la osteoporosis aumenta la posibilidad de fractura de los huesos en casos de caída o de lesión. Toda fractura ósea que aparezca después de los 50 años puede constituir un signo de la osteoporosis. La osteoporosis también puede provocar dolor de espalda, pérdida de la talla y gibosidad.

Bonviva previene la pérdida de hueso debida a la osteoporosis y ayuda a reconstituir el hueso. Por eso, Bonviva reduce las probabilidades de fractura.

Los hábitos saludables de vida también facilitan los efectos favorables del tratamiento. Entre éstas 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. ANTES DE TOMAR BONVIVA

No tome Bonviva:

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

Niños y adolescentes

No administre Bonviva a los niños ni a los adolescentes.

MSA

GRACIFLA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA. S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACIA S.A. DE C.V. QUERÉTARO
DIRECTORA GENERAL

ORIGINAL

4736

000125



Tenga especial cuidado con Bonviva

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con Bonviva. Consulte a su médico:

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

Puede producirse irritación, inflamación o ulceración del esófago (el esófago es el 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.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente:

- Suplementos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio ya que posiblemente podrían influir en los efectos de Bonviva.
- Aspirina 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 los bifosfonatos (como 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 comprimidos 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 del grifo pero no otros líquidos (véase el punto 3 CÓMO TOMAR BONVIVA).

MA


GHISELA B. SHINYASHIKI
APCDERADA

INVESTI-FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACIA S. RIVAS QUÍMICA
SANTO DOMINGO, DOMINICANA

ORIGINAL

4736

600026



Embarazo y lactancia

No tome Bonviva si está embarazada o se encuentra en periodo de lactancia. Si está en periodo de lactancia posiblemente tenga que suspenderla para tomar Bonviva.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es muy poco probable que Bonviva modifique su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Bonviva

Bonviva contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR BONVIVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Bonviva que su médico le haya indicado.

Consulte a su médico si tiene dudas.

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.
- 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 (excepto agua) sólo podrá beber agua durante este periodo.
- Tome el comprimido de Bonviva
 - nada más levantarse, y
 - antes de desayunar o de ingerir líquidos (con el estómago vacío).

169

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA DOMINICANA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

473 600027
ENTRADAS

- Trague el comprimido con un vaso de agua del grifo (como mínimo, 180 ml). No tome el comprimido con agua mineral, zumo de fruta u otras bebidas.
- 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 del grifo, 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.

Continuación del tratamiento con Bonviva

Es importante que tome Bonviva todos los meses, hasta que se lo indique el médico. Bonviva sirve para tratar la osteoporosis sólo mientras usted toma este medicamento.

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.

MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACIA QUÍMICA
SUCURSAL

ORIGINAL



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 cuando le corresponde tomar su próxima dosis:

Si su próxima dosis es dentro de 1 a 7 días...

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 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.

Nunca tome dos comprimidos de Bonviva dentro de la misma semana.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Bonviva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- Erupción, picazón, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica al medicamento.
- Dolor intenso en el pecho, dolor intenso al tragar comida o bebida, náuseas intensas o vómitos.
- Síntomas gripales (si cualquier efecto comienza a ser molesto o dura más de un par de días).
- Dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula.
- Dolor de ojo e inflamación (si es prolongado).

12A

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACIA S.A. S. R.L. S. R.L.
CALLE 107A # 107A



Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza.
- Ardor de estómago, dolor de estómago (como "gastroenteritis" o "gastritis"), indigestión, náuseas, diarrea o estreñimiento.
- Erupción cutánea.
- Dolor o rigidez de los músculos, articulaciones, o espalda.
- Síntomas gripales (incluyendo fiebre, escalofríos y estremecimientos, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos y de músculos y articulaciones).
- Fatiga.

Poco frecuentes (afecta a menos de 1 de cada 100 personas)

- Dolor de huesos.
- Sensación de debilidad.
- Mareos.
- Flatulencia.

Raras (afecta a menos de 1 de cada 1.000 personas)

- Reacciones de hipersensibilidad, hinchazón de la cara, labios y boca (ver alergia).
- Picor.
- Dolor de ojo o inflamación.
- 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.

MCA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


INVESTI-FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA S. QUÍMICA
DIRECTORA MÉDICA

ORIGINAL

4736



Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Una enfermedad en la que el hueso de la boca queda al descubierto y que se llama "osteonecrosis de la mandíbula".

Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente.

5. CONSERVACIÓN DE BONVIVA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

No utilice Bonviva después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el 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. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Bonviva

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

Fecha de la última revisión: Mayo 2012.

RI + CDS: 8.0C

125A


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA R. RIVAS
FARMACÉUTICA S.A. SUCURSAL QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA