



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

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

DISPOSICIÓN N° 4911

17 AGO 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010305-12-2 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 para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE I.V. 3 mg/3 ml, aprobada por Certificado N° 52.131.

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

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

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 N° 4911

Que a fojas 191 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: SOLUCION INYECTABLE I.V. 3 mg/3 ml, aprobada por Certificado N° 52.131 y Disposición N° 2192/05, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 77.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2192/05 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 27, 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

MSA

9



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

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

DISPOSICIÓN N° 4911

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010305-12-2

DISPOSICION N° 4911

js

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

MST
AP



"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 N°.....**4911**..... 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 I.V. 3 mg/3 ml.-

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

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

J.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8020/10.-	Prospectos de fs. 3 a 77, corresponde desglosar de fs. 3 a 27.-

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

MGA



"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 INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.131 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....17 AGO 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010305-12-2

DISPOSICIÓN N° 4911

js

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

MOA .

ORIGINAL

4911600008



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

Bonviva®
Acido ibandronico
Roche

Solución inyectable i.v. 3 mg/3 ml

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición

Cada jeringa prellenada contiene 3 mg de ácido ibandronico (equivalentes a 3,375 mg de ácido ibandronico 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.

MSA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTIGA QUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4911 000004
POLICIA DE ENTRADAS

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 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 dosis farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallan dentro del intervalo tóxico). En humanos, la eficacia de la administración tanto diaria como intermitente con intervalos libres de dosis de ácido ibandronico entre 9 - 10 semanas, se han confirmado en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró tener eficacia antifractura.

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

Tanto la administración oral diaria como la intermitente (con intervalos libres de dosis de entre 9 - 10 semanas por trimestre), así como la administración de ácido ibandronico 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 disminuye los niveles de osteocalcina en los 3 primeros meses.

INVESTI - FARMA S.A.

GRACIELA S. SHINYASHIKI
APODERADA

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA QUIMICA
DIRECTORA TECNICA

MSA

ORIGINAL

4911

000005



Después de la interrupción del tratamiento existe una reversión a los valores patológicos elevados de la tasa de resorción ósea asociadas a osteoporosis posmenopáusica.

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, randomizado, 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 administrados por vía oral. Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 1).

El análisis fundamental 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 al aumento en la media de la DMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter (Tabla 1).

MSD

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - QUIMICA
DIRECTORA TECNICA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ORIGINAL

4911

000006



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 fundamental) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el ensayo BM16550.

<u>Cambios relativos medios en el valor de referencia % [IC 95%]</u>	<u>Datos a un año del ensayo BM16550</u>		<u>Datos a dos años del ensayo BM16550</u>	
	<u>2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N = 377)</u>	<u>Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N = 365)</u>	<u>2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N = 334)</u>	<u>Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N = 334)</u>
<u>Columna lumbar BMO</u>	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
<u>Cadera completa DMO</u>	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
<u>Cuello femoral DMO</u>	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
<u>Trocánter DMO</u>	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 ibandrónico 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 respondedores) comparado con 84,9% de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,002$). Después de dos años de tratamiento, el 92,8% de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectables y el 84,7% de las pacientes 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 respondedores a 1 año, en comparación con el 77,0% de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,02$). Después de dos años de tratamiento, el 85,6% de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg cada 3 meses y el 77,0% de las pacientes 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.

MGA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - FISIQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4911 000007
MESA DE ENTRADAS

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 respondedores (definido como un descenso $\geq 50\%$ del valor de referencia), comparado con 64,9% de las pacientes 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 los pacientes identificados como respondedores en ambos grupos de tratamiento.

Según los resultados del ensayo BM16550 se espera que Bonviva 3 mg inyección intravenosa, administrado 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 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% después de 3 años ($p = 0,011$). 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 ($p < 0,0001$).

MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911000008
MESA DE ENTRADAS

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

	<u>Placebo</u> (N = 974)	<u>2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria</u> (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

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOTECNOLOGICA
DIRECTORA TECNICA

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.

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

En el total de la población de pacientes incluidos 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 se observó una reducción del 69% en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

El tratamiento diario con 2,5 mg aumentó de 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.

MCA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

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 administrados diariamente.

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.

Las concentraciones en plasma 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 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.

Metabolismo

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 se elimina de forma inalterado por el riñón.

MSD

INVESTI - FARMA S.A.
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

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 mayor como 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 ibandrónico es reducido: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84 - 160 ml/min. La depuración renal (aproximada 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) 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).

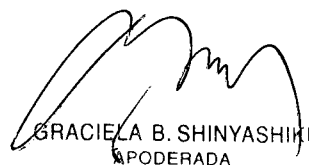
Pacientes con insuficiencia renal

El clearance renal del ácido ibandrónico 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).

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 de ácido ibandrónico, 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 Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

100


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA P. RIVAS
FARMACEUTICA + BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

49101000012
E.S.A.A.T.
FOLIO
DE ENTRADAS

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

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.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios específicos para el régimen posológico de 3 meses. En estudios para dosis diarias IV no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónico en ratas y conejos. El aumento del pesos 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 a dosis de 1 mg/kg/día y superiores.

MA

GRACIELA B. SHINYASHIK:
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911



En ensayos sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de esperma a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg/kg/día y en las hembras a 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 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

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 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.

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 la creatinina sérica es menor o igual a 200 μ mol/l (2,3 mg/dl) o si el clearance de creatinina (medido o estimado) es mayor o igual a 30 ml/min.

MSA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4911000014
FOLIO 14
MES DE ENTRADAS

No se recomienda el uso de Bonviva en pacientes que tengan niveles de creatinina sérica por encima de 200 μmol (2.3 mg/dl) o que tengan un clearance de creatinina (medido o estimado) inferior a 30 ml/min, ya 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*).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Formas de administración

Por vía intravenosa.

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 vía intrarterial o paravenosa ya que esto podría causar daño en los tejidos.

Hipocalcemia

Bonviva como otros bifosfonatos de administración intravenosa, pueden 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.

MGA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
AFODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas 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.

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

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 μmol (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).

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.

MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. IBIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911

CO



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.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Quando se administre la inyección intravenosa de Bonviva, la atención médica y las medidas de seguimiento deben estar disponibles fácilmente. Si ocurrieran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad/alérgicas, interrumpa inmediatamente la inyección e inicie el tratamiento adecuado.

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 ibandrónico en humanos. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía oral, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico 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 ibandrónico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

No se debe utilizar Bonviva durante el embarazo.

MZA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA FISIQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

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

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

No se ha encontrado ninguna interacción después de administrar este medicamento junto 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 pivotal 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 ibandrónico administrados diariamente por vía oral fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 26,0% y un 28,6% para Bonviva 3 mg/3 ml inyectable cada tres meses, después de uno y dos años, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas 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 enfermedad pseudogripal.

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

MSD

GRACIELA B. SHINYASHKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911
600018
EST. DE ENTRADAS

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.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento 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.

<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>			Reacciones de <u>hipersensibilidad</u>	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Dolor de cabeza</u>			
<u>Trastornos oculares</u>			<u>Inflamación ocular*+</u>	
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Flebitis/ tromboflebitis</u>		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Gastritis, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento</u>			
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Erupción cutánea</u>		<u>Angioedema, hinchazón facial/ edema, urticaria</u>	
<u>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</u>	<u>Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda</u>	<u>Dolor de huesos</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*, fatiga</u>	<u>Reacciones en el lugar de la inyección, astenia</u>		

* Ver mayor información a continuación.

+ Identificados en la experiencia poscomercialización.

M22


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

16
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA + BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911
000019



Enfermedad pseudogripal

Se han comunicado casos de síntomas pseudogripales típicamente relacionados con la primera dosis, en pacientes que han recibido Bonviva 3 mg intravenoso cada 3 meses.

El síndrome pseudogripal incluye todas las reacciones notificadas como reacciones de fase aguda o síntomas, incluyendo mialgias, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos. Estos síntomas fueron generalmente de corta duración, de intensidad leve o moderada, y remitieron sin requerir medidas adicionales después de la continuación del tratamiento.

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.

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 diferencia entre los grupos del estudio pivotal (BM 16550) referentes a la administración de 3 mg de Bonviva i.v. cada tres meses.

MST


GRACIELA B. SHINYASHI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA B. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911000020
CASA DE ENTRADAS

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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

24 meses.

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 los siguientes puntos para el uso y eliminación de jeringas y otros dispositivos de medicamentos que sean punzantes:

MCA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA V. RIVAS
FARMACEUTICA/BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL



- Nunca se deben reutilizar las agujas y jeringas.
- Desechar las agujas y jeringas en contenedores de objetos punzantes (contenedor 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.

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

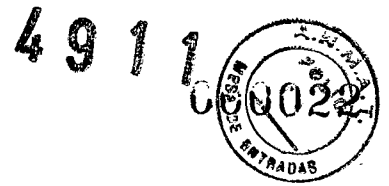
Fecha de la última revisión: Mayo 2012.
RI + CDS: 6.0C.

MCA

GRACIELA B. SHINYASHIN
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL



INFORMACION PARA EL PACIENTE
Bonviva 3 mg solución inyectable
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.
- 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 recibir Bonviva.
3. Cómo recibir 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.

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringas prellenadas es una solución intravenosa para ser administrada por un profesional sanitario. **No se inyecte Bonviva usted mismo.**

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.

MGM


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
20
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL

4911



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 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. ANTES DE RECIBIR BONVIVA

No recibir Bonviva:

- Si tiene o ha tenido valores bajos del calcio en la sangre. Por favor consulte con su médico.
- Si es alérgico (hipersensible) al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de Bonviva.

Tenga especial cuidado con Bonviva

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

- 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.
- Usted debería tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Bonviva. Si no pudiera, debe informar a su médico.

MSA

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

21
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA Y QUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911



- Si se encuentra bajo tratamiento dental o tiene prevista alguna cirugía dental, comuníquese a su dentista que está en tratamiento con Bonviva.

Uso de otros medicamentos

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

Embarazo y lactancia

No debe usar Bonviva si está embarazada, o si cree que pudiera estarlo.

Si se encuentra en período de lactancia, usted tendrá que suspenderla para usar Bonviva.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir o utilizar máquinas ya que es poco probable que Bonviva tenga efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Bonviva

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

3. CÓMO RECIBIR 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.

747


GRACIELA B. SHINYASHIN
APODERADA


INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



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.

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

Si usted usa más Bonviva del que debiera

Usted puede sufrir 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 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, picor, 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).

MSA


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA



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)

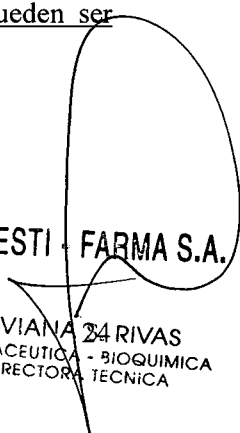
- Dolor de huesos.
- Sensación de debilidad.
- Mareos.
- Flatulencia.
- Inflamación en la vena y dolor o lesión en el lugar de la inyección.

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

- Reacciones de hipersensibilidad, hinchazón de la cara, labios y boca (ver alergia).
- Picazón.
- 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.

MSa


GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA


INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

ORIGINAL

4911



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 entre 15° C y 30° C.

No utilice Bonviva después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la jeringa prellenada, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL


Qué contiene Bonviva

- 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.

Fecha de la última revisión: Mayo 2012.

RI + CDS: 6.0C.

MSA .


GRACIELA B. SHINYASHI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.

25
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA