



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

DISPOSICIÓN N° 0096
BUENOS AIRES, 05 ENE 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021700-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BONVIVA / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg; 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 las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

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.



DISPOSICIÓN N° 0096

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

Que a fojas 119 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 150mg; aprobada por Certificado N° 52.131 y Disposición N° 2192/05, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 27 a 44, 45 a 62 y 63 a 80.

S
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2192/05 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 44 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



DISPOSICIÓN N° 0096

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.131 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021700-10-0

DISPOSICION N° 0096

js

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0096** 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 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1210/07.-	Prospectos de fs. 27 a 44, 45 a 62 y 63 a 80, corresponde desglosar de fs. 27 a 44.-

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



*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 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 52.131 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 05.ENE.2011.....de

Expediente N° 1-0047-0000-021700-10-0

DISPOSICIÓN N° **0096**

js

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



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

Bonviva®
Acido ibandronico
Roche

Comprimidos recubiertos
150 mg

Expendio bajo receta
Industria Suiza

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

Fármaco para el tratamiento de las osteopatías.

Indicaciones

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: M05B A 06.

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bisfosfonatos nitrogenados, que actúa sobre el tejido óseo e inhibe la actividad osteoclástica, sin interferir con el reclutamiento de los osteoclastos. Su acción selectiva obedece a su elevada afinidad por la matriz mineral ósea.


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.L.: 18.139.067
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIACO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



El ácido ibandrónico reduce la resorción ósea, sin afectar directamente la formación de tejido óseo.

Propiedades farmacodinámicas

La administración prolongada, diaria o intermitente, a ratas, perros y monos con un intervalo extenso libre de dosis, se asoció con la formación de tejido óseo nuevo de calidad normal y un aumento o conservación de la resistencia mecánica, aún con dosis dentro del rango tóxico. La eficacia de la administración tanto diaria como intermitente en el ser humano con un intervalo de 9-10 semanas sin medicación de ácido ibandrónico fue confirmada en el estudio clínico (MF 4411), en donde se pudo observar el efecto de Bonviva en la prevención de fracturas.

En los estudios con animales se comprobó la disminución de las concentraciones plasmáticas y urinarias de los marcadores bioquímicos de recambio óseo (por ej.: desoxipiridinolina y telopéptidos C y N entrecruzados del colágeno de tipo I), el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y el descenso de la incidencia de fracturas.

En un estudio de fase I sobre bioequivalencia, llevado a cabo en 72 mujeres posmenopáusicas tratadas con un total de cuatro dosis orales de 150 mg, cada 28 días, se observó la inhibición del CTX sérico (mediana de inhibición 28%) dentro de las 24 horas de la primera dosis. La mediana de inhibición máxima (69%) se alcanzó seis días más tarde. Tras la tercera y la cuarta dosis, la mediana de inhibición máxima fue de 74% y se observó pasados seis días de la administración de la dosis. Veintiocho días después de la cuarta dosis, la mediana de inhibición había disminuido a 56%. Tras la suspensión del ibandronato se observó la pérdida de supresión de los marcadores bioquímicos de resorción ósea.

Eficacia clínica

Bonviva 150 mg mensuales

Densidad mineral ósea (DMO)

En un estudio multicéntrico, de diseño doble-ciego, de un año de duración (MB 16549) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (Registro T de la DMO basal de la columna lumbar por debajo de -2,5), se comprobó que la pauta de 150 mg de Bonviva mensuales es, al menos, tan eficaz como la de 2,5 mg diarios de Bonviva. En el análisis de eficacia primaria, los aumentos de los valores basales medios de la DMO de la columna lumbar al año fueron de 4,9% (Intervalo de confianza de 95% [IC]: 4,4%; 5,3%) en el grupo con 150 mg mensuales (n = 327) y 3,9% (IC 95%: 3,4%; 4,3%) en el grupo con 2,5 mg diarios (n = 318).

En un análisis de diseño prospectivo ($p = 0,002$), la pauta de 150 mg mensuales de Bonviva también fue superior a la de 2,5 mg diarios de Bonviva, respecto de la densidad mineral ósea de la columna lumbar. Los aumentos promedio de la DMO observados en los grupos tratados con 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios fueron respectivamente de 3,1% y 2% en cadera completa; 2,2% y 1,7% en cuello del fémur y 4,6% y 3,2% en el trocánter.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.L.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



En cuanto a la DMO de la columna lumbar, el 91,3% de las pacientes del grupo que recibió 150 mg mensuales respondió al tratamiento, definido como el aumento de la DMO de la columna lumbar por encima de los valores basales, en comparación con el 84% del grupo que recibió 2,5 mg diarios ($p = 0,005$). En cuanto a la DMO de la cadera completa, el 90% de las pacientes del grupo que recibió 150 mg mensuales respondió al tratamiento, definido como el aumento de la DMO de la cadera completa por encima de los valores basales, en comparación con el 76,7% del grupo que recibió 2,5 mg diarios ($p < 0,001$).

Consideradas en conjunto la columna lumbar y la cadera completa, según el criterio más preciso, el 83,9% de las pacientes del grupo que recibió 150 mg mensuales respondió al tratamiento durante un año, en comparación con el 65,7% del grupo que recibió 2,5 mg diarios ($p < 0,001$).

Marcadores bioquímicos de resorción ósea

En todas las etapas que se hicieron las mediciones; es decir, después de 3, 6 y 12 meses de tratamiento, se observaron reducciones clínicamente significativas en los niveles de CTX sérico. A los 12 meses, el cambio relativo medio en relación con los valores basales fue -76% con el esquema terapéutico de 150 mg mensuales y -67% con el esquema terapéutico de 2,5 mg diarios; el 83% de las pacientes que recibieron 150 mg mensuales respondieron al tratamiento, definida como respuesta una disminución $> 50\%$ con respecto a los valores basales, en comparación con el 73,9% de las pacientes que recibieron 2,5 mg diarios ($p = 0,006$).

Sobre la base de los resultados del estudio BM 16549, se puede esperar que la pauta de 150 mg mensuales de Bonviva sea, al menos, tan eficaz como la de 2,5 mg diarios de Bonviva en la prevención de fracturas.

Bonviva 2,5 mg diarios

En un estudio clínico doble-ciego, randomizado y comparativo con placebo, de 3 años de duración, se comprobó una disminución significativa desde el punto de vista estadístico en la incidencia de nuevas fracturas de la columna lumbar radiográficas, morfométricas y clínicas. En el estudio participaron mujeres de entre 55 y 80 años de edad, con 5 años como mínimo de posmenopausia, que tenían una DMO de la columna lumbar con 2 a 5 DT por debajo del índice premenopáusico medio (Registro T) al menos en una vértebra (L1-L4) y antecedentes de una a cuatro fracturas vertebrales previas. Todas las pacientes recibieron diariamente 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. En el análisis de eficacia se incluyó a 2929 pacientes.

Con la pauta de 2,5 mg diarios, la incidencia relativa de nuevas fracturas vertebrales radiográficas disminuyó en forma significativa un 62%. También se redujeron en forma significativa las fracturas vertebrales clínicas un 49%.

Asimismo, se registró una disminución significativa desde el punto de vista estadístico de la reducción de la estatura en comparación con el placebo.

El tratamiento diario durante 3 años aumentó un 5,3% la DMO de la columna lumbar en comparación con el placebo, más calcio y vitamina D y un 6,5% en comparación con los valores basales.

DX


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

Tras la suspensión del tratamiento, los parámetros de resorción ósea aumentaron nuevamente a los valores basales, presentes antes de comenzar con el tratamiento.

El análisis histológico de las biopsias óseas tomadas a los 2 y 3 años de tratamiento en mujeres posmenopáusicas ha puesto de manifiesto un tejido óseo de calidad normal, sin signos de mineralización defectuosa.

Farmacocinética

Los efectos farmacológicos del ácido ibandronico, no guardan una relación directa con sus concentraciones plasmáticas.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta fue de aproximadamente 0,6%. El grado de absorción disminuye cuando el ácido ibandronico se ingiere con los alimentos sólidos o líquidos, excepto el agua pura. Cuando Bonviva se administra con un desayuno normal, su biodisponibilidad disminuye en un 90%. El aumento de la concentración plasmática es proporcional a la dosis administrada hasta los 50 mg; en tanto, si la dosis es más alta se observan aumentos por encima de los proporcionales. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en el lapso entre 30 minutos y 2 horas (promedio: 1 hora), después de la dosis en ayunas. Sin embargo, no se aprecia ninguna disminución importante de la biodisponibilidad si el ácido ibandronico se toma 60 minutos antes de una comida. Tanto la biodisponibilidad como el aumento de la DMO disminuyen cuando se administra un alimento sólido o líquido menos de 60 minutos después de la dosis de Bonviva.

En los estudios clínicos se estipuló un intervalo de 6 horas entre la ingesta de la última comida y la administración de Bonviva.

Distribución

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o se elimina con la orina. El volumen terminal aparente de distribución es de 90 litros como mínimo, y la cantidad de fármaco que llega al tejido óseo se calcula en un 40-50% de la dosis circulante. En un estudio, la fijación a la proteína sérica humana *in vitro* fluctuaba entre 99,5% y 90%, con concentraciones de ibandronato de 2 hasta 10 ng/ml, y en otro estudio, aproximadamente 85,7% con concentraciones de 0,5 hasta 10 ng/ml.

Metabolismo

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

Eliminación

Entre el 40% y el 50% de la fracción absorbida de ácido ibandronico desaparece de la circulación por absorción ósea, mientras que el resto se elimina en forma inalterada por los riñones. La fracción no absorbida de ácido ibandronico se elimina de forma inalterada con las heces.


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



La vida media de eliminación terminal varía entre las 10 y las 72 horas. Los niveles plasmáticos iniciales descienden rápidamente hasta alcanzar el 10% de los valores pico dentro del lapso de 8 horas, tras la administración oral.

El clearance total del ácido ibandrónico es bajo, oscila entre 84 y 160 ml/min. El clearance renal (aproximadamente 60 ml/min en las mujeres sanas posmenopáusicas), que representa entre el 50% y el 60% del clearance total, está relacionado con el clearance de la creatinina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza

No existen indicios de diferencias interétnicas.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance renal del ácido ibandrónico guarda una relación lineal con el clearance de la creatinina.

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de la creatinina ≥ 30 ml/min).

Las pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina ≤ 30 ml/min) tratadas con 10 mg diarios de ácido ibandrónico por vía oral durante 21 días, presentaron concentraciones plasmáticas entre 2 y 3 veces mayores que las pacientes con la función renal normal y un clearance total de ácido ibandrónico de 44 ml/min. Tras la administración de 0,5 mg por vía intravenosa, las cifras de clearance total, renal y extrarrenal disminuyeron respectivamente un 67%, un 77% y un 50% en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, el consiguiente aumento de la exposición no se asoció con una reducción de la tolerabilidad. La relación riesgo/beneficio deberá evaluarse individualmente en las pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se cuenta con datos farmacocinéticos del ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ninguna función importante en el clearance del ácido ibandrónico, dado que éste no se metaboliza, sino que desaparece del organismo mediante secreción renal y captación ósea. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes ancianos

El único factor que debe tomarse en consideración es la disminución de la función renal relacionada con la edad.

Niños y adolescentes

No se cuenta con datos en niños y adolescentes menores de 18 años.

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA



Datos preclínicos

En los estudios prolongados, independientemente del esquema terapéutico y la vía de administración (i.v. u oral), el riñón fue el primer órgano objetivo de la toxicidad; los órganos secundarios fueron el hígado y el tracto intestinal.

Todavía no se han llevado a cabo estudios con administración oral intermitente de dosis elevadas.

Mutagénesis y carcinogénesis

No existen indicios acerca del potencial carcinogénico. Los estudios de genotoxicidad no revelaron evidencias de actividad genética del ácido ibandrónico.

Toxicidad reproductiva

No se observaron signos de teratogenia ni toxicidad fetal en las ratas y conejos tratados con ácido ibandrónico por vía oral, ni tampoco efectos adversos sobre el desarrollo en la descendencia F₁ en ratas con una exposición extrapolada equivalente a 35 veces, como mínimo, por encima de la exposición humana. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en los estudios de toxicidad reproductiva con la rata fueron idénticos a los observados con los compuestos de la clase de los bisfosfonatos. Entre ellos se incluye la disminución del número de sitios de implantación, la interferencia con el parto natural (distocia) y el aumento de las variaciones viscerales (síndrome ureteropielorrenal).

Posología y formas de administración

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

La dosis de 150 mg de Bonviva deberá tomarse por la mañana 60 minutos antes de ingerir el primer alimento sólido o líquido, inclusive agua mineral, y también 60 minutos antes de otra medicación oral, incluyendo el calcio (*véase Interacciones*).

- Los comprimidos recubiertos deberán tragarse enteros con un vaso de agua pura (por lo menos 200 ml) en posición erguida, de sentado o de pie. Las pacientes no deberán recostarse hasta que hayan transcurrido 60 minutos de la ingesta del comprimido de 150 mg de Bonviva.
- La dosis de 150 mg de Bonviva sólo se puede tomar con agua pura sola. Se debe tener presente que algunas aguas minerales pueden tener un alto contenido de calcio y, por lo tanto, no deberán usarse.
- Las pacientes no deberán masticar ni succionar el comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva, porque corren el riesgo de sufrir ulceración orofaríngea.

Dr.

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA



Se debe informar a las pacientes que si se olvidaran de tomar alguna de las dosis de 150 mg de Bonviva, podrán hacerlo a la mañana siguiente de advertir el olvido, a menos que la próxima toma de la dosis regular fuera dentro de un lapso menor a siete días.

Si la toma de la próxima dosis regular venciera dentro del lapso de siete días, las pacientes deberán esperar hasta que llegue la fecha establecida para esa toma y, luego, continuar tomando el comprimido mensualmente, según la planificación original.

Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos durante la misma semana.

Si la ingesta alimenticia fuese insuficiente, las pacientes deberán recibir un suplemento de calcio y/o vitamina D (véase *Precauciones y advertencias*).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min).

Cuando el clearance de creatinina fuese inferior a 30 ml/min, la administración de la dosis de 150 mg de Bonviva deberá estar fundamentada en la evaluación individual de la relación riesgo/beneficio (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética*).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética*).

Niños y adolescentes

No se cuenta con ninguna experiencia sobre su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Contraindicaciones

Bonviva 150 mg está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA



Precauciones y advertencias

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva 150 mg es preciso corregir eficazmente la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que el consumo de calcio y vitamina D sea suficiente en todas las pacientes.

Se ha observado que los bisfosfonatos pueden causar disfagia, esofagitis y úlceras gástricas; por lo tanto, se recomienda que las pacientes presten especial atención a las instrucciones posológicas, al método y a la duración de la administración y sus posibilidades de cumplirlas (*véase Posología y formas de administración*).

Las pacientes deberán suspender el tratamiento si presentaran signos o síntomas indicativos de irritación esofágica, tales como la aparición o el empeoramiento de disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal y pirosis.

Dado que tanto los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como los bisfosfonatos se asocian con la irritación gastrointestinal, deberán extremarse las precauciones cuando se administren en forma simultánea con Bonviva 150 mg.

Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de los casos se ha manifestado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales, pero también se registraron algunos casos en pacientes con osteoporosis postmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos para osteonecrosis de mandíbula incluían un diagnóstico de cáncer, terapias simultáneas (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), y trastornos comórbidos (por ejemplo, anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La mayoría de los casos se refería a pacientes tratados por vía intravenosa, pero también se informaron algunos casos de administración oral.

Para los pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) durante la terapia con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para los pacientes que requieren procedimientos dentales no hay datos disponibles para sugerir si la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de ONJ. El juicio clínico del médico tratante debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente sobre la base de la evaluación individual de la relación riesgo/beneficio.

Embarazo y lactancia

Bonviva 150 mg no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia.

No existen suficientes datos sobre su uso en mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en ratas revelan algunos efectos de toxicidad reproductiva (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos*). Se ignora la posibilidad de que exista algún riesgo en el ser humano. Se desconoce si el ácido ibandronico pasa a la leche materna. En los estudios en ratas lactantes se comprobó la existencia de bajos niveles de ácido ibandronico en la leche materna tras su administración intravenosa.


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Todavía no se han llevado a cabo los estudios pertinentes.

Interacciones

La ingesta de alimentos y líquidos, en particular, de productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes; por ej.: aluminio, magnesio, hierro, incluyendo a la leche y el agua mineral, pueden interferir en la absorción del ácido ibandronico. Por tal razón, tanto los alimentos y líquidos, así como también los comprimidos de calcio y otros productos medicinales no deberán ingerirse hasta que hayan transcurrido 60 minutos de la administración oral de Bonviva 150 mg.

En los estudios sobre interacciones farmacocinéticas en mujeres posmenopáusicas no se describieron posibles interacciones con el tamoxifeno ni con la terapia de reemplazo hormonal (estrógeno). Tampoco se han observado interacciones con la administración simultánea de Bonviva y melfalano/prednisolona en pacientes con mieloma múltiple.

En un estudio sobre interacción farmacocinética en voluntarias sanas se comprobó que 75 mg de ranitidina (25 mg inyectados por vía intravenosa 90 y 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del ibandronato) aumentaron la biodisponibilidad oral de 10 mg de ibandronato en torno al 20%. Este porcentaje de aumento no se considera de trascendencia clínica. El ibandronato no se metaboliza en el hígado ni inhibe el sistema hepático del citocromo P450. Se excreta por vía renal. Al parecer, de acuerdo con los fundamentos de los resultados del estudio en la rata, la vía de secreción no incluye los conocidos sistemas de transporte ácido o básico implicados en la excreción de otros fármacos.

En el estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la incidencia de episodios de tipo digestivo alto en las pacientes que tomaban simultáneamente aspirina y AINEs fue similar tanto en las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios como con 150 mg mensuales de ibandronato.

De un número mayor de 1.500 pacientes en el estudio BM 16549, donde se comparaban entre sí los esquemas terapéuticos de administración mensual y diaria de ácido ibandronico, el 14% de las pacientes requirió bloqueadores de la histamina (H₂) o inhibidores de la bomba de proton. Entre estas pacientes, la incidencia de episodios de tipo digestivo alto en las tratadas con 150 mg mensuales de Bonviva fue similar a la de las tratadas con 2,5 mg diarios de Bonviva.

Reacciones adversas

La seguridad del tratamiento diario con 2,5 mg de Bonviva se estudió en 1.585 pacientes. La proporción total de pacientes con efectos farmacológicos adversos fue similar a la del placebo; en tanto, los informados con mayor frecuencia que con el placebo fueron dispepsia, diarrea, exantema y mialgia/artralgia.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



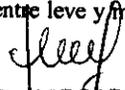
En el estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), se observó la similitud de los perfiles de seguridad tanto con 150 mg mensuales como con 2,5 mg diarios de Bonviva. La proporción total de pacientes que experimentaron algún efecto secundario; es decir, una reacción adversa como posible o probablemente relacionada con la medicación en estudio, fue de 22,7% con 150 mg mensuales de Bonviva y de 21,5% con 2,5 mg diarios de Bonviva. La intensidad de la mayoría de estos efectos secundarios fue entre leve y moderada, pero en ningún caso fue necesario interrumpir el tratamiento.

En la Tabla 1 aparecen las reacciones adversas comprobadas en más del 1% de las pacientes tratadas con 150 mg mensuales de Bonviva o con 2,5 mg diarios de Bonviva en el estudio de un año de duración (BM 16549) y de las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios de Bonviva en el estudio de tres años de duración sobre prevención de las fracturas (MF 4411). En la Tabla aparecen los efectos secundarios comprobados en los dos estudios con una incidencia más alta que en las pacientes tratadas con placebo en el estudio MF 4411.

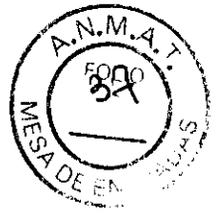
Tabla 1. Reacciones adversas frecuentes ($>1/100$, $\leq 1/10$) en el estudio de la osteoporosis fase III BM 16549 (estudio de un año) y el estudio de prevención de fracturas fase III MF 4411 (estudio de tres años) consideradas como posible o probablemente relacionada con el tratamiento por los médicos del estudio.

Clase de sistema orgánico/ Reacciones adversas	Estudio de un año (BM 16549)		Estudio de tres años (MF 4411)	
	Bonviva 150 mg mensuales (n = 396) (%)	Bonviva 2,5 mg diarios (n = 395) (%)	Bonviva 2,5 mg diarios (n = 977) (%)	Placebo (n = 975) (%)
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	0,8	1,5	0,8	0,6
Reacciones gastrointestinales				
Dispepsia	3,3	5,8	4,3	2,9
Náusea	3,3	3,5	1,8	2,3
Dolor abdominal	3,5	2,8	2,1	2,9
Diarrea	2,5	1,8	1,4	1,0
Trastornos cutáneos				
Exantema	0,8	1,0	1,2	0,7
Sistema musculoesquelético				
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Trastornos generales				
Estado general similar a la influenza*	3,3	0,3	0,3	0,2

* Se ha informado la aparición de síntomas transitorios similares a los de la gripe después de la administración mensual de 150 mg de Bonviva, normalmente asociados con la primera dosis. En general, la duración de estos síntomas fue corta, su intensidad entre leve y moderada y resolvieron sin asistencia médica, durante la continuación del tratamiento.


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



Efectos secundarios registrados con una frecuencia $\leq 1\%$

A continuación, se resumen las reacciones adversas registradas en el estudio MF 4411 con mayor frecuencia tras la administración diaria de 2,5 mg de Bonviva, en comparación con el placebo y en el estudio BM 16549 con mayor frecuencia tras la administración mensual de 150 mg de Bonviva, en comparación con la administración diaria de 2,5 mg de Bonviva.

Sistema inmunológico

Excepcionales: Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, edema facial, urticaria.

Sistema nervioso

Ocasionales: Leve mareo, cansancio.

Reacciones gastrointestinales

Ocasionales: Disfagia, vómitos, gastritis; esofagitis, incluyendo ulceración o estrechez esofágica.

Excepcionales: Duodenitis.

Sistema musculoesquelético

Ocasionales: Artralgia, dolor de espalda.

Resultados de las pruebas 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).

Experiencia poscomercialización

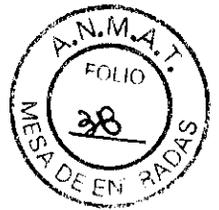
Se ha informado sobre osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con bisfosfonatos (véase *Precauciones y advertencias*).

Trastornos oculares

Eventos de inflamación ocular, como uveitis, episcleritis y escleritis, han sido reportados con bisfosfonatos, incluido el ácido ibandronico. En algunos casos, estos eventos no fueron resueltos hasta que el bisfosfonato fue discontinuado.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Sobredosificación

No se dispone de información específica acerca del tratamiento de la sobredosis con 150 mg de Bonviva. No obstante, sobre la base de la experiencia con esta clase de compuestos, es posible que la sobredosis oral cause efectos secundarios de tipo digestivo alto, tales como malestar gástrico, dispepsia, esofagitis, gastritis y úlcera gástrica. Se puede administrar leche o antiácidos para fijar Bonviva 150 mg. Dado el riesgo de irritación esofágica, se desaconseja la provocación del vómito y se aconseja mantener al paciente en posición erecta.

Aunque Bonviva se pueda dializar, todavía no se cuenta con experiencia práctica al respecto en caso de sobredosis.

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. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos de 150 mg envases con 1 y 3

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

Elaborado por: F.Hoffmann-La Roche, S.A.,
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta,
Farmacéutico

Fecha de la última revisión: octubre 2010.

CDS: 7.0S.

Jeep
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr
Dr. C. DANIEL CIRIANC
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Información para el paciente

Lea atentamente esta información para pacientes antes de comenzar el tratamiento con Bonviva. Vuelva a leerla cada vez que se le prescriba una nueva receta de Bonviva, porque puede tener nueva información. Esta información no es lo único que usted debe saber sobre Bonviva, pues no reemplaza la conversación que usted pueda mantener con el profesional médico, acerca de su afección o tratamiento. Hable con su médico de confianza sobre Bonviva, antes de comenzar a tomar el medicamento y durante los exámenes médicos generales que realiza con regularidad.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Bonviva?

Bonviva puede causarle problemas importantes en el estómago y el esófago; es decir, en el tubo digestivo que conecta a su boca con su estómago, tales como problemas al tragar, acidez y úlceras (lea "*¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Bonviva?*").

Debe tomar Bonviva, exactamente en la forma indicada para que surta efecto en su organismo y disminuya las posibilidades de que se presenten efectos secundarios serios (lea *¿Cómo debo tomar Bonviva?*).

¿Qué es Bonviva?

Bonviva es un medicamento que sólo se vende con receta médica, utilizado para tratar y prevenir la osteoporosis en las mujeres, después de la menopausia (lea el apartado, titulado *¿Qué es la osteoporosis?*, en la parte final de este prospecto).

Bonviva puede revertir la pérdida ósea, deteniendo el proceso que produce una mayor pérdida de hueso, aumentando la masa ósea en la mayoría de las mujeres que lo toman, aun cuando ellas no puedan ver ni sentir la diferencia. Bonviva ayuda a reducir las posibilidades de que se quiebren los huesos (fracturas).

Para que Bonviva sea eficaz en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, usted debe tomarlo exactamente como le han indicado. Bonviva no surtirá efecto, si usted deja de tomarlo.

¿Quiénes no deben tomar Bonviva?

No tome Bonviva si:

- tiene bajo contenido de calcio en la sangre (hipocalcemia),
- no puede permanecer sentada o de pie, por lo menos, 1 hora (60 minutos),
- sus riñones funcionan mal,
- es alérgica al ácido ibandronico o a cualquiera de los excipientes del producto.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Antes de usar Bonviva, dígale a su médico:

- si está embarazada o planea estarlo. Se ignora si Bonviva puede dañar al futuro bebé,
- si lo está amamantando. Se ignora si Bonviva pasa a la leche materna y puede dañar a su bebé,
- si tiene problemas para tragar o cualquier otro problema de esófago; es decir, en el tubo que conecta a su boca con su estómago,
- si tiene problemas renales,
- **todos los medicamentos que toma, inclusive aquellos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos.** Determinados medicamentos, en particular, algunas vitaminas, suplementos y antiácidos pueden impedir que Bonviva llegue hasta sus huesos. Esto puede ocurrir si usted toma otros medicamentos, inmediatamente después de tomar Bonviva (lea *¿Cómo debo tomar Bonviva?*).

¿Cómo debo tomar Bonviva?

- Tome Bonviva exactamente como le indicó su médico de confianza.
- Tome Bonviva a la mañana al levantarse, previo a todo, por lo menos 1 hora antes de ingerir cualquier comida o bebida, sin contar el agua pura, o de tomar cualquier otro medicamento.
- Tome Bonviva con un vaso completo de agua pura (180-240 ml). No lo tome con otra bebida, que no sea agua pura. No lo tome con otras bebidas, tales como agua mineral con o sin gas, café, té; productos lácteos, por ejemplo, leche, ni jugos.
- El comprimido recubierto de Bonviva debe tragarlo entero, no debe masticarlo ni succionarlo, ni mantenerlo en la boca hasta que se disgregue o disuelva.
- Después de tomar Bonviva debe esperar, por lo menos, 1 hora (60 minutos) antes de:
 - Acostarse. Usted puede sentarse, estar de pie o realizar sus actividades normales, tales como leer el diario o dar un paseo.
 - Ingerir alguna comida o alguna bebida, que no sea agua pura.
 - Tomar otros medicamentos por boca, incluyendo vitaminas, calcio o antiácidos. Tome sus vitaminas, el calcio o los antiácidos en cualquier otro momento del día, fuera del horario en el que toma Bonviva.
- Si llegara a tomar una cantidad exagerada de Bonviva, ingiera un vaso completo de leche, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777. No se provoque el vómito. No se recueste.
- Siga tomando Bonviva hasta cuando se lo indique su médico. Bonviva no surtirá efecto, si usted deja de tomarlo.
- Su médico podrá decirle que haga ejercicios físicos y tome calcio o suplementos vitamínicos, que favorecen los resultados del tratamiento de la osteoporosis.
- Su médico podrá indicarle hacer un estudio para determinar el espesor; es decir, la densidad de sus huesos u otros estudios para comprobar sus progresos.

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

¿Cuál es mi esquema de tratamiento con Bonviva?

Esquema para tomar la dosis de 150 mg de Bonviva, una vez por mes:

- Tome un comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva, una vez por mes.
- Elija la fecha del mes, su día Bonviva, que deberá recordar y que mejor se ajusta a sus planes para tomar el comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva.
- Tome un comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva, durante la mañana del día que ha elegido (lea *¿Cómo debo tomar Bonviva?*).

¿Qué debo hacer si me olvido de tomar la dosis mensual?

- Si faltan más de 7 días para su día programado para Bonviva, tome el comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva, durante la mañana del día siguiente de la fecha en que se acordó (lea *¿Cómo debo tomar Bonviva?*). Entonces, vuelva a tomar el comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva todos los meses durante la mañana del día que ha elegido, de acuerdo con su esquema de tratamiento original.
- **No tome dos comprimidos recubiertos de 150 mg dentro de la misma semana.** Si para su próximo día Bonviva sólo falta de 1 a 7 días, **espere** hasta su próximo día Bonviva para tomar el comprimido. Entonces, vuelva a tomar el comprimido recubierto de 150 mg de Bonviva todos los meses durante la mañana del día que ha elegido, de acuerdo con su esquema de tratamiento original.
- **Si no está segura de qué debe hacer cuando se olvida de tomar una dosis, póngase en contacto con su médico, él la podrá aconsejar.**

Esquema para tomar la dosis de 2,5 mg de Bonviva, una vez por día:

- Tome un comprimido recubierto de 2,5 mg de Bonviva a la mañana al levantarse, previo a todo, por lo menos 1 hora antes de ingerir cualquier comida o bebida, sin contar el agua pura, o de tomar cualquier otro medicamento (lea *¿Cómo debo tomar Bonviva?*)

¿Qué debo hacer si me olvido de tomar la dosis diaria?

- Si se olvida de tomar su comprimido recubierto de 2,5 mg de Bonviva a la mañana, **no lo tome el mismo día más tarde.** Simplemente, vuelva a su esquema de tratamiento normal y tome un comprimido recubierto a la mañana siguiente. **No tome dos comprimidos recubiertos el mismo día.**
- **Si no está segura de qué debe hacer cuando se olvida de tomar una dosis, póngase en contacto con su médico, él la podrá aconsejar.**

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

¿Qué debo evitar hacer mientras tomo Bonviva?

- No tome otros medicamentos ni ingiera comidas o bebidas, sin contar el agua pura, antes de tomar la dosis de Bonviva y, por lo menos, hasta 1 hora (60 minutos) después de haberla tomado.
- No se acueste, por lo menos, hasta 1 hora (60 minutos) después de haber tomado la dosis de Bonviva.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Bonviva?

Interrumpa el tratamiento con Bonviva y llame, inmediatamente, a su médico si tiene:

- dolor o problemas al tragar,
- dolor de pecho,
- acidez muy intensa o acidez que no se alivia.

Bonviva puede provocar:

- dolor o problemas al tragar (disfagia),
- acidez (esofagitis),
- úlceras en el estómago o el esófago; es decir, el tubo que conecta a su boca con su estómago.

Los efectos secundarios más comunes con Bonviva son:

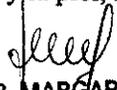
- diarrea,
- dolor en las extremidades; es decir, los brazos y las piernas,
- dispepsia; es decir, malestar estomacal.

Los efectos secundarios menos comunes de Bonviva duran poco tiempo y son síntomas gripales, que generalmente mejoran después de la primera dosis. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Bonviva. Para obtener más información, pregúntele a su médico de confianza.

Sólo, en raras ocasiones, las pacientes han comunicado fuertes dolores de huesos, articulaciones y/o músculos, comenzando durante el primer día y hasta varios meses después de comenzar a tomar, por boca, bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis (huesos finos). Bonviva está dentro de este grupo de productos farmacéuticos. La mayoría de las pacientes sienten alivio, después de dejar de tomarlos. Póngase en contacto con su médico si comienza a sentir estos síntomas, después de comenzar el tratamiento con Bonviva.

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es una enfermedad que causa el afinamiento de los huesos. Los huesos finos se pueden quebrar con facilidad. La mayoría de las personas piensan que sus huesos son tan sólidos como una roca. En realidad, el hueso es un tejido vivo, igual que otras partes del cuerpo, tales como el corazón, el cerebro y la piel, sólo que se trata de un tipo de tejido más duro.


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.L.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



El hueso está en un proceso de cambio constante. Su cuerpo mantiene los huesos fuertes y sanos, reemplazando el hueso viejo por hueso nuevo.

La osteoporosis provoca que la cantidad de hueso eliminado sea mayor que la de hueso reemplazado. Esto significa que el hueso se vuelve más débil. Los huesos débiles tienen más probabilidades de quebrarse. La osteoporosis es una enfermedad de los huesos bastante común en las mujeres después de la menopausia. Al principio, la osteoporosis no presenta síntomas; sin embargo, las personas con osteoporosis suelen perder peso y tienen más probabilidades de quebrarse los huesos; es decir, de sufrir fracturas, en particular, en la espalda o sea en la columna vertebral, en las muñecas y en los huesos de la cadera.

La osteoporosis se puede prevenir y, además, tratar con la terapia adecuada.

¿Quiénes corren el riesgo de tener osteoporosis?

Hable con su médico para saber si existe alguna probabilidad de que usted pueda tener osteoporosis.

Muchos factores ponen a la gente en riesgo de tener osteoporosis. Las siguientes personas tienen más probabilidades de tener osteoporosis.

Las mujeres que:

- atraviesan o están pasando por la menopausia ("la edad crítica"),
- son de raza blanca (caucásica) o asiática.

Personas que:

- están delgadas,
- tienen algún miembro de su familia con osteoporosis,
- no reciben suficiente cantidad de calcio o de vitamina D,
- no hacen ejercicios físicos,
- fuman,
- consumen con frecuencia bebidas alcohólicas,
- durante un tiempo prolongado, han tomado medicamentos que provocan el afinamiento de los huesos, tales como la prednisona.

Información general sobre Bonviva

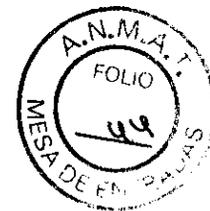
A veces, algunos medicamentos se prescriben para tratar enfermedades que no están mencionadas en el folleto de información para los pacientes. No use Bonviva para el tratamiento de enfermedades que no han sido mencionadas entre las prescripciones autorizadas para este medicamento. No le dé ningún comprimido recubierto de Bonviva a otra persona para que lo tome, aunque tenga sus mismos síntomas, porque puede provocarle un perjuicio.

Bonviva debe conservarse a temperatura inferior a 30° C.

Mantenga Bonviva y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACEUTICA


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



Este resumen contiene la información más importante sobre Bonviva. Si usted desea tener más datos, hable con su médico. Usted le puede pedir a su médico o a su farmacéutico más información sobre Bonviva, escrita para los profesionales de la salud.

Fecha de la última revisión: octubre 2010.
CDS: 7.0S.

A handwritten signature, possibly "M", written vertically.

A handwritten signature of Andrea R. Margaride.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

A handwritten signature of Dr. C. Daniel Ciriano.

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO