

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 154,6 mg de lactosa anhidra (equivalente a 162,75 mg de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con forma oblonga, marcados con la inscripción "BNVA" en una cara y "150" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes. El comprimido debe tomarse preferiblemente el mismo día de cada mes.

Bonviva debe tomarse después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día (ver sección 4.5) o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de Bonviva 150 mg, la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que les queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis.

Después las pacientes deberán volver a tomar su dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento.

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

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

Si el aporte dietético es insuficiente (ver secciones 4.4 y 4.5), las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los

beneficios y riesgos potenciales de Bonviva para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (ver sección 4.4 y sección 5.2).

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

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Bonviva en niños menores de 18 años, Bonviva no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

Por vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipocalcemia
- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia
- Imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipocalcemia

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

Irritación gastrointestinal

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

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de experiencias adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar

síntomas indicativos de irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

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

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

Como tanto los medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos como los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bonviva para osteoporosis (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con Bonviva.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Bonviva. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Bonviva sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Bonviva hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al 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 beneficio/riesgo, 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 (ver sección 4.8).

Fracturas atípicas de otros huesos largos

También se han notificado fracturas atípicas de otros huesos largos, como el cúbito y la tibia, en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. Igual que con las fracturas femorales atípicas, estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico antes de presentar una fractura completa. En casos de fractura de cúbito, esta puede ir asociada con una sobrecarga repetitiva por el uso prolongado de andadores. (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 5.2.).

Intolerancia a la galactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre el Medicamento y los Alimentos

La biodisponibilidad oral del ácido ibandronico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), pueden interferir en la absorción de Bonviva, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Bonviva y su mantenimiento durante una hora después (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandronico se excreta sólo por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación.

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

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

Ácido acetilsalicílico y AINES

Dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante (ver sección 4.4).

Bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones

De las 1500 pacientes incluidas en el ensayo BM 16549 en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, un 14 % y un 18 % de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H2) o inhibidores de la bomba de protones tras uno y dos años, respectivamente. Dentro de este grupo de pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior fue similar, independientemente de si habían recibido Bonviva 150 mg una vez al mes o diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para la especie humana.

No se debe utilizar Bonviva durante el embarazo.

Lactancia

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

No se debe utilizar Bonviva durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandrónico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en 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 altas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Bonviva no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves notificadas son la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas y sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas seudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una lista completa de las reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó en 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; procediendo la gran mayoría de los pacientes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411).

En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de Bonviva 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 22,7 % y un 25,0 % para Bonviva 150 mg dosis mensual, tras uno y dos años respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por categoría de frecuencia. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III BM16549, MF4411 y en la experiencia post-comercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron Bonviva 150 mg una vez al mes o 2,5 mg de ácido ibandrónico diariamente.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico*†	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia†			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos			
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†		
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia	Duodenitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Edema facial, Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†	Osteonecrosis mandibular*† Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) †	Fracturas atípicas de huesos largos que no sean el fémur
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*	Fatiga			

*Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u

hospitalización y las pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con Bonviva 150 mg dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandronico.

Enfermedad seudogripal

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

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas

Aunque no se conoce bien su fisiopatología, la evidencia de estudios epidemiológicos sugiere un aumento del riesgo de fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas con el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos para la osteoporosis posmenopáusia, especialmente más allá de los tres a cinco años de uso. El riesgo absoluto de fracturas de huesos largos subtrocantéricas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase del grupo de los bisfosfonatos) sigue siendo muy bajo.

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.

Reacción/shock anafiláctico

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico es un bisfosfonato 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 ibandrónico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

En un estudio de bioequivalencia de fase 1 realizado en 72 mujeres posmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, se observó una inhibición de los telopéptidos carboxiterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (CTX) a las 24 horas de la administración (inhibición media del 28 %), con una inhibición media máxima (69 %) observada a los 6 días después de la administración. En la tercera y cuarta dosis, la inhibición media máxima a los 6 días de la administración de la dosis fue del 74 % con una reducción de la inhibición media de un 56 % observado a los 28 días siguientes de la administración de la cuarta dosis. Dejando de administrar dosis posteriores, se produce una pérdida de la supresión de los marcadores bioquímicos de la resorción ósea.

Eficacia clínica

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

Bonviva 150 mg, dosis mensual

Densidad mineral ósea (DMO)

En un ensayo a dos años multicéntrico, doble ciego realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), Bonviva 150 mg administrado una vez al mes ha demostrado ser igual de eficaz aumentando la DMO que 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE).

Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 2).

Tabla 2: Cambios relativos medios en el valor de referencia de la DMO de columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter tras un año (análisis fundamental) y dos años de tratamiento (Por Protocolo Poblacional) en el ensayo BM 16549.

	Datos a un año del ensayo BM 16549		Datos a dos años del ensayo BM 16549	
	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=318)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=320)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=294)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=291)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95 % CI]				
Columna lumbar L2-L4 DMO	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Cadera Completa DMO	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Cuello femoral DMO	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trocánter DMO	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

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

A un año (análisis fundamental), el 91,3 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg fueron respondedores (aquellos que mantuvieron o aumentaron el valor de DMO lumbar sobre los valores de referencia), frente al 84 % de pacientes respondedores que recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico ($p=0,005$). A dos años, el 93,5 % ($p=0,004$) y 86,4 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg o la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico respectivamente, fueron respondedores.

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

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

Marcadores bioquímicos del recambio óseo

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

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

Según los resultados del ensayo BM 16549 se espera que la dosis mensual de Bonviva 150 mg sea igual de efectiva en la prevención de fracturas que la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico

En el primer ensayo a 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF 4411) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométricas) y clínicas (tabla 3). En este ensayo se evaluó el ácido ibandrónico en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como búsqueda de dosis. El ácido ibandrónico se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis). 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, al 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 al 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 ibandrónico 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 % al cabo de 2 años (p=0,0006) de tratamiento. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas después de 1 año de tratamiento (p=0,056). El efecto profiláctico de las fracturas se mantuvo durante todo el ensayo. No se hallaron indicios de que el efecto se disipara con el tiempo.

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

Tabla 3: resultados del ensayo MF 4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95 %)

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

El efecto del tratamiento con ácido ibandrónico 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 considerado consistente con lo visto para la población global.

Tabla 4: Resultado del ensayo MF 4411 de fractura a los 3 años (% IC 95 %) para pacientes con valor lumbar basal DMO T-score por debajo de -2,5

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

En el total de la población de pacientes 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.

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

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

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

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

El ácido ibandronico se absorbe en seguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las

concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6 %. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si el ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandronico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandronico.

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta, como mínimo, de 90 l 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.

Biotransformación

No hay pruebas de que el ácido ibandronico se metabolice en los animales o en la especie humana.

Eliminación

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

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

El aclaramiento total del ácido ibandronico es reducida: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84-160 ml/min. La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja, con toda seguridad, la captación por el hueso.

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

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sexo

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

Raza

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandronico por los asiáticos y los caucásicos. Hay muy pocos datos sobre pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Según se demostró en el ensayo BM 16549 donde la mayoría de las pacientes tenían insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual o mayor de 30 ml/min).

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandronico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandronico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, entre los sujetos 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 (ver sección 4.2 y sección 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandronico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandronico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

Pacientes con alteraciones de la función hepática (ver sección 4.2)

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandronico en casos de alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del ácido ibandronico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con alteraciones hepáticas.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

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, aquél es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

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

5.3 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.

Mutagenesis/carcinogenesis:

No se hallaron indicios de poder cancerígeno. Los ensayos de genotoxicidad tampoco revelaron pruebas de la actividad genética del ácido ibandronico.

Toxicidad sobre la función reproductora:

Durante el tratamiento oral de ratas y de conejos no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandronico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F₁ de las ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico 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. Los efectos adversos del ácido ibandronico en los estudios 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Povidona

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Ácido esteárico

Sílice coloidal anhidra

Cubierta del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Talco

Macrogol 6.000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bonviva 150 mg comprimidos con cubierta pelicular se presentan en blísteres (PVC/PVDC, sellado con una lámina de aluminio) con 1 ó 3 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de febrero de 2004

Fecha de la última renovación: 18 de diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 3 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

La concentración de ácido ibandronico en la solución inyectable es de 1 mg por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

A los pacientes tratados con Bonviva se les debe proporcionar el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Posología

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

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D (ver sección 4.4 y sección 4.5).

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda la administración de Bonviva inyectable a pacientes con creatinina sérica superior a 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) o con aclaramiento de creatinina (medida o estimada) inferior a 30 ml/min debido a que los datos clínicos disponibles de estudios incluyendo este tipo de pacientes son limitados (ver sección 4.4 y sección 5.2).

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

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No se precisa ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Bonviva en niños menores de 18 años y Bonviva no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

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

Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipocalcemia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fallos 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, hay que tratar la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral.

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

Reacción/shock anafiláctico

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

Cuando se administre la inyección intravenosa de Bonviva se debe disponer fácilmente de apoyo médico apropiado y medidas de monitorización. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves alérgicas/hipersensibilidad se debe interrumpir la inyección e iniciar tratamiento apropiado.

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 a 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 aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 4.2 y sección 5.2).

Pacientes con alteración cardíaca

En pacientes con riesgo de fallo cardíaco se debe evitar la hiperhidratación.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Bonviva para osteoporosis (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con Bonviva.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Bonviva. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Bonviva sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Bonviva hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al 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 beneficio/riesgo, 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 (ver sección 4.8).

Fracturas atípicas de otros huesos largos

También se han comunicado fracturas atípicas de otros huesos largos, como el cúbito y la tibia, en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. Igual que con las fracturas femorales atípicas, estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico antes de presentar una fractura completa. En casos de fractura de cúbito, esta puede estar asociada con una sobrecarga repetitiva por el uso prolongado de andadores (ver sección 4.8).

Bonviva está esencialmente exento de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que el ácido ibandronico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandronico se excreta sólo por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bonviva es solo para uso en mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil. No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para la especie humana. No se debe utilizar Bonviva durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta con la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandronico en la leche después de su administración intravenosa. No se debe utilizar Bonviva durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía oral, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad a dosis diarias altas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Bonviva no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves notificadas son la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular, e inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas seudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una lista completa de reacciones adversas conocidas.

La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente, se evaluó en 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; procediendo la gran mayoría de los pacientes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411).

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 ibandronico administrados diariamente por vía oral fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 26,0 % y 28,6 % para Bonviva 3 mg solución inyectable cada tres meses después de uno y dos años, respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órgano y por categoría de frecuencia MedDRA. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III BM16550, MF4411 y en la experiencia poscomercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses o 2,5 mg de ácido ibandronico diariamente.

Sistema de Clasificación de Órgano	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacción de hipersensibilización	Reacción /shock anafiláctico*†	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia†			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza				
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†		
Trastornos vasculares		Flebitis/tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	Gastritis, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Estreñimiento				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Hinchazón facial/edema, Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†	

Sistema de Clasificación de Órgano	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Dolor de espalda	Dolor de huesos	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†	Osteonecrosis mandibular*† Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) †	Fracturas atípicas de huesos largos que no sean el fémur
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*, Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección, Astenia			

*Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad seudogripal

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

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas

Aunque no se conoce bien su fisiopatología, la evidencia de estudios epidemiológicos sugiere un aumento del riesgo de fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas con el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos para la osteoporosis posmenopáusica, especialmente más años de tres a cinco años de uso. El riesgo absoluto de fracturas de huesos largos subtrocantéricas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase del grupo de los bisfosfonatos) sigue siendo muy bajo.

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.

Reacción/shock anafiláctico

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#)

4.9 Sobredosis

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, fosfatos y magnesio debería ser tratados con la administración intravenosa de gluconato cálcico, fosfato potásico o fosfato sódico y sulfato magnésico respectivamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico es un bisfosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclastica 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 condiciones in vivo, el ácido ibandronico previene 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 de 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 osteoclastica. No se han detectado indicios de mineralización anómala de 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 hallaban 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 eficacia anti-fractura.

En modelos animales, el ácido ibandronico ocasionó alteraciones bioquímicas indicativas de una inhibición de la resorción ósea proporcional a la dosis, incluida la supresión de los marcadores bioquímicos urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y los 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.

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

El análisis histológico de biopsias óseas tras 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. Tras 2 años de tratamiento con Bonviva 3 mg inyectable, también se observó una disminución esperada del recambio óseo, calidad ósea normal y ausencia de defecto en la mineralización.

Eficacia clínica

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

Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses

Densidad mineral ósea (DMO)

En el ensayo (BM16550) a dos años, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad, realizado en mujeres posmenopáusicas (1.386 mujeres entre 55-80 años) con osteoporosis (valor lumbar basal, T- score por debajo de -2,5 DE), Bonviva 3 mg intravenoso administrado cada 3 meses demostró ser al 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 2).

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 2).

Tabla 2: Cambios relativos medios en el valor de referencia de la DMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter tras un año (análisis fundamental) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el ensayo BM 16550.

	Datos a un año del ensayo BM 16550		Datos a dos años del ensayo BM 16550	
	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=377)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N=365)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=334)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N=334)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]				
Columna lumbar L2-L4 DMO	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Cadera completa DMO	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Cuello femoral DMO	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trocánter DMO	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

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

En la DMO lumbar, el 92,1 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada 3 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 ($p=0,002$). Tras 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, frente al 75,1 % de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ($p=0,02$). Tras dos años de tratamiento, el 85,6 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable 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 brazo de 3 mg inyectable cada 3 meses y 67,2 % en el brazo 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 en el brazo de dosis oral de 2,5 mg diarios ($p=0,001$).

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 ≥ 50 % del valor de referencia), frente al 64,9 % de las pacientes que recibieron dosis oral de 2,5 mg diarios. La reducción de CTX en suero se mantuvo durante los 2 años, con más de la mitad de los pacientes identificados como respondedores en ambos grupos de tratamiento.

Según los resultados del ensayo BM 16550 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.

Comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente

En un ensayo inicial de 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF 4411,) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométricas) y clínicas (tabla 3). En este ensayo se evaluó el ácido ibandronico en dosis orales de 2,5 mg al 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 lumbar de -2 a -5 DE por debajo de la media premenopáusica (T-score) de, al 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 al 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 % al cabo 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 ($p<0,0001$).

Tabla 3: resultados del ensayo MF 4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95 %)

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

El efecto del tratamiento con ácido ibandronico fue evaluado en un análisis de subpoblación de pacientes que tenían el valor lumbar basal DMO T-score por debajo de - 2,5 (tabla 4). La reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerada consistente con lo visto para la población global.

Tabla 4: Resultado del ensayo MF 4411 de fractura a los 3 años (% IC 95 %) para pacientes con valorlumbar basal DMO T-score por debajo de -2,5

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

En el total de la población de pacientes 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 oral diario con comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico 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 administrando diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

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

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales del ácido ibandronico 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 ibandronico aumentan de manera proporcional a la dosis después de la administración intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

Absorción

No procede

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta, como mínimo, de 90 L 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, a concentraciones terapéuticas de ácido ibandronico), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

Biotransformación

No hay pruebas de que el ácido ibandronico se metabolice en los animales o en la especie humana.

Eliminación

El ácido ibandronico 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.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio, por regla general, la semivida 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 utilizada y de la sensibilidad del ensayo, la semivida terminal real es probable que sea substancialmente mayor como ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

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

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos (ver sección 4.5). Además, el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sexo

La farmacocinética del ácido ibandrónico se asemeja en ambos sexos.

Raza

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandrónico por los asiáticos y los caucásicos. Los datos sobre pacientes de origen africano son limitados.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina (CLcr).

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

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandrónico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg de ácido ibandrónico, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, entre los sujetos 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 (ver sección 4.2 y sección 4.4). Sólo se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico en un número limitado de pacientes con enfermedad renal terminal tratada por hemodiálisis, por lo tanto se desconoce la farmacocinética del ácido ibandrónico en los pacientes no tratados 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 alteraciones de la función hepática (ver sección 4.2)

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en casos de alteración 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 alteraciones hepáticas.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

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, la función renal es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

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

5.3 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.

Mutagenesis/carcinogenesis:

No se hallaron indicios de poder cancerígeno. Los ensayos de genotoxicidad tampoco revelaron pruebas de la actividad genética del ácido ibandrónico.

Toxicidad sobre la función reproductora:

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 de peso corporal disminuyó en la generación F1 de las ratas. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de espermatozoides 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 estudios 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido acético glacial
Acetato de sodio trihidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (5 ml) de vidrio incoloro tipo I, con 3 ml de solución inyectable, dotada de un tapón gris tipo émbolo y capuchón de caucho butílico laminado de fluororresina.
Disponible en envase de 1 jeringa precargada y aguja para inyección ó 4 jeringas precargadas y 4 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cuando el medicamento 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 deberían desecharse de acuerdo con la normativa local. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

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

- Nunca se deben reutilizar las agujas y jeringas.
- Desechar las agujas y jeringas en contenedores de objetos punzantes (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 o según le haya indicado su profesional sanitario.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de febrero de 2004
Fecha de la última renovación: 18 de diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película:

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Alemania

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Solución inyectable en jeringa precargada:

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC debe asegurar que se implementa una tarjeta recordatorio para el paciente sobre la osteonecrosis de la mandíbula.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos con película
Ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los comprimidos también contienen lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
1 comprimido recubierto con película
3 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No chupar, masticar o machacar los comprimidos
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Comprimido mensual
Vía oral

Mes 1 / / 3 comprimidos recubiertos con película

Mes 2 / / 3 comprimidos recubiertos con película

Mes 3 / / 3 comprimidos recubiertos con película

Escriba la fecha de administración del comprimido

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/265/003 1 comprimido recubierto con película
EU/1/03/265/004 3 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Bonviva 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LOS BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos con película
Ácido ibandrónico

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR-

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 3 mg solución inyectable
Ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro de sodio, ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada + 1 aguja para inyección
4 jeringas precargadas + 4 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Sólo para administración intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/265/005 1 jeringa precargada
EU/1/03/265/006 4 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bonviva 3 mg solución para inyección
Ácido ibandrónico
Sólo para administración I.V.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

3 mg/3 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Bonviva

150 mg comprimidos recubiertos con película
Ácido ibandrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Bonviva y para qué se utiliza

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

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

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

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.

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

- una alimentación equilibrada, rica en calcio y en vitamina D
- los paseos o cualquier otro ejercicio con carga
- no fumar y no beber demasiado alcohol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bonviva

No tome Bonviva:

- Si es alérgico al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si tiene ciertos problemas con su garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago), tales como estrechamiento o dificultad al tragar
- Si no puede permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos una hora seguida (60 minutos)
- **Si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en sangre.** Por favor consulte con su médico.

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bonviva para osteoporosis. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

También se han comunicado fracturas atípicas de huesos largos, como el hueso del antebrazo (cúbito) y de la espinilla (tibia), en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con ibandronato. Estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor en la zona de la fractura antes de presentar una fractura completa.

Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico/enfermero (profesional sanitario) si:

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- si no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo
- si es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- si ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona)
- si tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Bonviva.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con Bonviva.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

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

- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D)
- Si sus riñones no funcionan con normalidad
- Si tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos.

Puede producirse irritación, inflamación o ulceración de la garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago), a menudo con síntomas de dolor intenso en el pecho, dolor intenso después de tragar comida y/o bebida, náuseas intensas o vómitos, especialmente si los pacientes no beben un vaso

lleno de agua y/o si se tumban antes de que transcurra una hora tras la toma de Bonviva. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Bonviva e informe a su médico inmediatamente (ver sección 3).

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Bonviva

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Especialmente:

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

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

Bonviva con los alimentos y bebidas:

No tome Bonviva con los alimentos. Bonviva pierde eficacia si se toma con los alimentos.

Puede beber agua pero no otros líquidos.

Después de tomar Bonviva, espere 1 hora antes de tomar su primera comida y otras bebidas (ver sección 3 Cómo tomar Bonviva).

Embarazo y lactancia

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

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Bonviva no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Bonviva contiene lactosa.

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

3. Cómo tomar Bonviva

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Bonviva es de un comprimido al mes.

Cómo tomar el comprimido mensual

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

- **Tome un comprimido de Bonviva 150 mg una vez al mes.**
- **Elija el día del mes** que le resulte más fácil de recordar. Puede elegir la misma fecha (ya sea el primer día de cada mes) o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes) para tomar su comprimido de Bonviva. Elija lo que mejor se ajuste a su rutina.
- Tome el comprimido de Bonviva **después de un mínimo de 6 horas tras la última comida o bebida**, exceptuando el agua.
- Tome el comprimido de Bonviva
 - **nada más levantarse**, y
 - **antes de tomar nada de comida o bebida** (con el estómago vacío)
- **Trague el comprimido con un vaso lleno de agua** (como mínimo, 180 ml).

No tome el comprimido con agua con una alta concentración de calcio, zumo de fruta u otras bebidas. Si tuviera duda sobre los niveles de calcio potencialmente altos del agua del grifo (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con un bajo contenido mineral.

- **Trague el comprimido entero**, no lo mastique, triture ni lo deje disolver dentro de la boca.
- **Durante la hora siguiente (60 minutos)** después de haber ingerido el comprimido
 - **no se tumbe**; si no permanece erguida (de pie o sentada), parte del medicamento podría regresar al esófago



- **no coma nada**



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

Continuación del tratamiento con Bonviva

Es importante que tome Bonviva todos los meses, durante el tiempo que se lo recete su médico. Tras 5 años tomando Bonviva consulte con su médico si debe continuar tomando Bonviva.

Si toma más Bonviva del que debe

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

No se induzca el vómito ni se tumbe porque podría irritarse el esófago.

Si olvidó tomar Bonviva

- Si olvida tomar el comprimido en la mañana del día que ha elegido, **no ingiera el comprimido más tarde.**

En su lugar, consulte su calendario para ver cuando le corresponde tomar su próxima dosis.

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor intenso en el pecho, dolor intenso al tragar comida o bebida, náuseas intensas o vómitos, dificultad al tragar. Puede tener una inflamación intensa, posiblemente con sensación de dolor o constricción, en garganta/ tubo por donde pasan los alimentos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar
- dolor de ojo persistente e inflamación
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Pueden ser síntomas precoces de una posible fractura inusual del hueso del muslo.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula]
- Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.
- reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida
- reacciones adversas graves en la piel.

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- ardor de estómago, molestia al tragar, dolor de estómago o tripa (debido a una inflamación del estómago), indigestión, náusea, diarrea (pérdidas intestinales)
- calambres musculares, rigidez de articulaciones y extremidades
- síntomas tipo gripal, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, dolor de huesos y de músculos y articulaciones. Consulte a su enfermero o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días
- erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- mareos

- flatulencia (ventoseo, sensación de hinchada)
- dolor de espalda
- sensación de fatiga y agotamiento
- ataques de asma
- síntomas de niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia) que incluyen calambres o espasmos musculares y/o sensación de hormigueo en los dedos o alrededor de la boca.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Inflamación del duodeno (primera sección del intestino) que causa dolor de estómago
- Urticaria.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bonviva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bonviva

- El principio activo es el ácido ibandrónico. Cada comprimido contiene 150 mg de ácido ibandrónico (en forma de monohidrato sódico).
- Los demás componentes son:

núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico purificado, sílice coloidal anhidra

cubierta del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), talco, macrogol 6000

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Bonviva son de color blanco o blanquecino, tienen forma oblonga y la inscripción “BNVA” en una cara, y “150” en la otra cara. Se pueden suministrar en envases de 1 ó 3 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Responsable de la fabricación

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Alemania

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

PLANIFICACIÓN DE LA TOMA DE BONVIVA

La dosis de Bonviva es de un comprimido al mes. Elija un día del mes que le sea fácil de recordar:

- bien sea la misma fecha (como el primer día de cada mes)
- o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes).

Es importante tomar Bonviva todos los meses.

Prospecto: información para el usuario

Bonviva 3 mg solución inyectable

Ácido ibandrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Bonviva y para qué se utiliza

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

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

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

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

- una alimentación equilibrada, rica en calcio y en vitamina D
- los paseos o cualquier otro ejercicio con carga
- no fumar y no beber demasiado alcohol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Bonviva

No reciba Bonviva:

- **si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en sangre.** Por favor consulte a su médico
- si es alérgico al ácido ibandrónico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bonviva para osteoporosis. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

También se han comunicado fracturas atípicas de huesos largos, como el hueso del antebrazo (cúbito) y de la espinilla (tibia), en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con ibandronato. Estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor en la zona de la fractura antes de presentar una fractura completa.

Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico/enfermero (profesional sanitario) si:

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- si no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo
- si es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- si ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona)
- si tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Bonviva.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con Bonviva.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

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

- Si usted tiene o ha tenido problemas de riñón, fallo renal o ha necesitado diálisis, o si usted tiene cualquier otra enfermedad que pueda afectar a sus riñones
- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D)
- Usted debería tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Bonviva. Si no pudiera, debe informar a su médico
- Si tiene problemas de corazón y su médico le ha recomendado una toma limitada diaria de líquidos.

Se han notificado casos graves, algunas veces mortales, de reacción alérgica en pacientes tratados con ácido ibandronico intravenoso. Debería avisar inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta uno de los siguientes síntomas, como falta de aire/dificultad respiratoria, sensación de

opresión en la garganta, hinchazón de la lengua, mareo, sensación de pérdida del conocimiento, enrojecimiento o hinchazón de la cara, sarpullido corporal, náusea y vómito (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No se debe usar Bonviva en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Bonviva

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

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

No debe usar Bonviva si está embarazada o en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Bonviva no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Bonviva contiene menos de 1 mmol 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 precargada) cada 3 meses.

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

La solución inyectable debe administrarse únicamente en vena y no por cualquier otra vía.

Continuación del tratamiento con Bonviva

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

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

Usted también 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 una dosis de Bonviva

Usted deberá pedir una cita a 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, este medicamento puede tener efectos adversos aunque no todas las personas lo sufran.

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar
- dolor de ojo persistente e inflamación (si se prolonga)
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Pueden ser síntomas precoces de una posible fractura inusual del hueso del muslo.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula]
- Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído
- reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida (ver sección 2)
- reacciones adversas graves en la piel.

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- dolor de estómago (como gastritis) o dolor de tripa, indigestión, náusea, diarrea (perdidas intestinales) o estreñimiento
- dolor en músculos, articulaciones o espalda.
- sensación de fatiga y agotamiento
- síntomas tipo gripal, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos y de músculos y articulaciones. Consulte a su enfermero o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días
- erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación de la vena
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- dolor de huesos
- sensación de debilidad
- ataques de asma.
- síntomas de niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia) que incluyen calambres o espasmos musculares y/o sensación de hormigueo en los dedos o alrededor de la boca

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- urticaria.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bonviva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la jeringa después de CAD. La fecha de caducidad 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. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bonviva

- El principio activo es ácido ibandróico. Una jeringa precargada contiene 3 mg de ácido ibandróico en 3 ml de solución (como monohidrato sódico).
- Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido acético, acetato de sodio trihidrato y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Bonviva está disponible en envases de 1 jeringa precargada y 1 aguja para inyección ó 4 jeringas precargadas y 4 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Para más información por favor consulte la Ficha Técnica del producto

Administración de Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringa precargada:

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringa precargada debe administrarse de forma intravenosa durante un periodo de 15 - 30 segundos.

La solución es irritante, por lo tanto es importante respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa. Si de forma accidental se inyecta en los tejidos alrededor de la vena, las pacientes pueden experimentar irritación local, dolor e inflamación en el lugar de la inyección.

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringa precargada **no debe** mezclarse con soluciones que contengan calcio (tales como solución Lactato de Ringer, heparina cálcica) u otros medicamentos de administración intravenosa. Cuando Bonviva se administra utilizando una vía intravenosa existente, la infusión intravenosa debe restringirse a solución isotónica salina o solución de 50 mg/ml de glucosa al 5 %.

Olvido de dosis:

Si se olvida una dosis, la inyección debe administrarse tan pronto como sea posible. A partir de ahí, las inyecciones deberían programarse cada tres meses desde la fecha de la última inyección.

Sobredosis:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con Bonviva.

Basándose en el conocimiento de esta clase de fármacos, la sobredosificación intravenosa puede provocar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que puede causar parestesia. En casos graves puede ser necesaria la infusión intravenosa de dosis apropiadas de gluconato cálcico, fosfato sódico o potásico y sulfato magnésico.

Advertencias generales:

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringa precargada al igual que otros bifosfonatos administrados por vía intravenosa, puede provocar un descenso transitorio de los niveles de calcio en suero.

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva inyectable, se debe valorar y tratar de manera eficaz la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante en todas las pacientes una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Todas las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.

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

La solución inyectable sobrante, así como la jeringa y la aguja para inyección deberían desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Anexo IV
Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de
comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del PRAC sobre PSUR(s) para ácido ibandrónico, ibandronato de sodio, las conclusiones científicas del CHMP son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre hipocalcemia de informes espontáneos que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva y el hecho de que la hipocalcemia es un riesgo identificado para el ácido ibandrónico, el PRAC considera que existe una relación causal entre el ácido ibandrónico y la hipocalcemia. establecido. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen ácido ibandrónico (indicación osteoporótica (Bonviva)) debe modificarse en consecuencia.

Actualización del apartado 4.8 de la Ficha Técnica para añadir la ADR hipocalcemia con una frecuencia poco frecuente. El prospecto se actualiza en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ácido ibandrónico, ibandronato de sodio, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ácido ibandrónico, ibandronato de sodio no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de la(s) autorización(es) de comercialización.