

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondronat 2 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bondronat está indicado en adultos para:

- La prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis

4.2 Posología y forma de administración

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

El tratamiento con Bondronat debe ser únicamente iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas

La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg en inyección intravenosa, administrada cada 3-4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante al menos 15 minutos.

Sólo debe emplearse un tiempo de perfusión más corto (es decir, 15 minutos) en pacientes con función renal normal o con una alteración renal leve. No hay datos disponibles que avalen el uso de un tiempo de perfusión más corto en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min. Para recomendaciones sobre dosis y administración en este grupo de pacientes, los médicos prescriptores deben consultar el epígrafe *Pacientes con insuficiencia renal* (ver sección 4.2.)

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro sódico. Debe considerarse tanto a la gravedad de la hipercalcemia

como al tipo de tumor. En general, los pacientes con metástasis óseas osteolíticas requieren dosis más bajas que los pacientes con hipercalcemia del tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima empleada en ensayos clínicos fue de 6 mg, pero esta dosis no aporta beneficio adicional en términos de eficacia.

* Nota: las concentraciones de calcio sérico corregido por la albúmina se calculan como sigue:

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l)} = \text{calcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albúmina (g/l)}] + 0,8$$

o

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl)} = \text{calcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina (g/dl)}]$$

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l en mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18-19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o falta de eficacia puede considerarse una repetición del tratamiento.

Bondronat concentrado para solución para perfusión se administrará como perfusión intravenosa durante 2 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{CLcr} \geq 50$ y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CLcr} \geq 30$ y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas (ver sección 5.2):

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 $\text{CLcr} < 80$	6 mg (6 ml de concentrado para solución para perfusión)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 $\text{CLcr} < 50$	4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora

¹ Solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un $\text{CLCr} < 50$ ml/min.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

Por vía intravenosa.

El contenido del vial se usará como sigue:

- Para la prevención de acontecimientos óseos se añadirá a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100ml de solución de dextrosa al 5% y perfundido durante al menos 15 minutos. Ver también la sección de dosis anterior para pacientes con insuficiencia renal
- Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor se añadirá a 500 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 ml de solución de dextrosa al 5% durante 2 horas

Para un solo uso. Únicamente se debe emplear si la solución es transparente y sin partículas. Bondronat, concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa

Se debe tener cuidado de no administrar Bondronat concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, ya que podría producir lesiones tisulares.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipocalcemia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de comenzar el tratamiento con Bondronat para las metástasis óseas, se debe tratar de forma efectiva la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral.

Es importante que exista una adecuada ingesta de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y/o de vitamina D en caso de que la ingesta en la dieta no sea adecuada.

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 Bondronat 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.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bondronat para las indicaciones oncológicas (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 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 Bondronat.

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 Bondronat. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Bondronat 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 Bondronat 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. Se debe tener 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).

Pacientes con insuficiencia renal

Los ensayos clínicos no han mostrado ninguna evidencia de deterioro de la función renal relacionada con el tratamiento a largo plazo con Bondronat. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal, el calcio sérico, el fosfato y el magnesio en los pacientes tratados con Bondronat (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Considerando que no se dispone de datos clínicos, no es posible hacer recomendaciones sobre la dosis a emplear en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Hay que evitar la hiperhidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Excipientes con efecto conocido

Bondronat 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 ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandrónico se excreta sólo por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación.

Se recomienda especial precaución en caso de que los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante períodos de tiempo prolongados. También se debe prestar atención a la posible existencia de hipomagnesemia simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. En consecuencia, Bondronat no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandrónico en la leche tras su administración intravenosa. Bondronat no debe utilizarse 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 Bondronat 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 reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4).

El tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor, con frecuencia está asociado a un aumento de la temperatura corporal. Con menos frecuencia se ha notificado una disminución del calcio sérico por debajo del rango normal (hipocalcemia). En la mayoría de los casos no se requiere ningún tratamiento específico y los síntomas remiten después de un par de horas/días.

En la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, el tratamiento con frecuencia está asociado a cansancio seguido de un aumento de la temperatura corporal y dolor de cabeza.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos pivotaes Fase III (Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor: 311 pacientes tratados con Bondronat 2 mg o 4 mg; Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 152 pacientes tratados con Bondronat 6 mg) y la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y 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 Notificadas para Bondronat de Administración Intravenosa

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Cistitis, vaginitis, candidiasis oral			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Neoplasia benigna de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad [†] , broncoespasmo [†] , angioedema [†] , reacción/ shock anafiláctico [†]	exacerbación de asma
Trastornos	Alteraciones				

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
endocrinos	paratiroides				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia **	Hipofosfatemia			
Trastornos psiquiátricos		Alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, disgeusia (alteración del gusto)	Alteración cerebrovascular, lesión de la raíz nerviosa, amnesia, migrañas, neuralgia, hipertonía, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Trastornos oculares	Cataratas		Inflamación ocular†**		
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera			
Trastornos cardíacos	Bloqueo de rama	Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis	Edema pulmonar, estridor			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental	Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, quelitis			
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteración cutánea, equimosis	Rash, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artrosis, mialgia, artralgia, alteración		Fracturas atípicas subtrocantéricas y	Osteonecrosis mandibular†** Osteonecrosis del conducto	Fracturas atípicas de huesos largos que no sean el

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	articular, dolor de huesos		diafisarias del fémur†	auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†	fémur
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, quiste renal			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, enfermedad seudogripal** edema periférico, astenia, sed	Hipotermia			
Exploraciones complementarias	Aumento de la Gamma-GT, aumento de la creatinina	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesión, dolor en el lugar de la inyección			

**Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

La reducción de la excreción renal de calcio puede ir acompañada de un descenso de los niveles de fosfato sérico, que no requiere medidas terapéuticas. El nivel de calcio en el suero puede descender a valores hipocalcémicos.

Enfermedad seudogripal

En el síndrome tipo gripal se han presentado síntomas de fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o muscular. En la mayoría de los casos estos síntomas remitieron sin requerir medidas adicionales tras un par de horas/días.

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 ibandrónico. En algunos casos estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento con ácido ibandrónico.

Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ácido ibandrónico 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 del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con Bondronat concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática. La hipocalcemia clínicamente relevante debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonato, Código ATC: M05BA06.

El ácido ibandrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandrónico previene la destrucción ósea inducida experimentalmente por la supresión de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena ha sido también demostrada mediante estudios cinéticos con ⁴⁵Ca y mediante la liberación de tetraciclina radioactiva previamente incorporada al esqueleto.

A dosis considerablemente más altas que las dosis farmacológicamente eficaces, el ácido ibandrónico no tuvo ningún efecto sobre la mineralización ósea.

La resorción ósea provocada por la enfermedad maligna se caracteriza por una excesiva resorción ósea que no está equilibrada con la apropiada formación ósea. El ácido ibandrónico inhibe selectivamente la actividad de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea y, por tanto, reduce las complicaciones esqueléticas de la enfermedad maligna.

Ensayos clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Los ensayos clínicos realizados en hipercalcemia causada por tumores malignos han mostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandrónico sobre la osteolisis tumoralmente inducida, así como, específicamente, sobre la hipercalcemia inducida por un tumor, se caracteriza por un descenso del calcio sérico y de la excreción urinaria de calcio.

En los rangos terapéuticos recomendados para el tratamiento se han observado en los ensayos clínicos los siguientes índices de respuesta con los respectivos intervalos de confianza para pacientes con calcio sérico basal corregido por la albúmina $\geq 3,0$ mmol/l después de una adecuada rehidratación.

Dosis de ácido ibandronico	% de pacientes con respuesta	90% de intervalo de confianza
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Para estos pacientes y dosis, la mediana del tiempo para alcanzar la normalización de los valores de calcio fue de 4 a 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (recuperación del calcio sérico corregido por la albúmina por encima de 3,0 mmol/l) fue de 18 a 26 días.

Ensayos clínicos en la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han mostrado que existe un efecto inhibitor dosis dependiente de la osteolisis del hueso, expresado por los marcadores de resorción ósea, así como un efecto dosis dependiente sobre los eventos esqueléticos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con Bondronat 6 mg intravenoso se evaluó en un ensayo fase III aleatorizado controlado con placebo, con una duración de 96 semanas. Las pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas radiológicamente confirmadas, fueron aleatorizadas para recibir placebo (158 pacientes) o 6 mg de Bondronat (154 pacientes). Los resultados de este ensayo se resumen más adelante.

Variables primarias de eficacia

El objetivo primario del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue un objetivo compuesto que contempló los siguientes sub-componentes y eventos relacionados con el esqueleto (*skeletal related events*, SREs):

- radioterapia ósea para el tratamiento de fracturas declaradas o próximas a producirse
- cirugía ósea para el tratamiento de fracturas
- fracturas vertebrales
- fracturas no vertebrales

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más eventos que se presentaran en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los eventos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este estudio demostraron una ventaja significativa para el Bondronat 6 mg intravenoso sobre el placebo en la reducción de los SREs medidos por el SMPR ajustado por tiempo ($p=0,004$). El número de SREs fue también significativamente más reducido con Bondronat 6 mg y hubo una reducción del 40% del riesgo de SRE frente a placebo (riesgo relativo 0,6, $p=0,003$). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

	Todos los eventos esqueléticos relacionados (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Valor de p
SMPR (por paciente-año)	1,48	1,19	p=0,004
Número de eventos (por paciente)	3,64	2,65	p=0,025
Riesgo relativo de SRE	-	0,60	p=0,003

Variables secundarias de eficacia

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para el Bondronat 6 mg intravenoso si se compara frente al placebo. La reducción de dolor se mantuvo de forma consistente por debajo de la basal a lo largo del estudio completo y se acompañó de una reducción significativa en cuanto al uso de analgésicos. El deterioro de la Calidad de Vida fue significativamente menor en los pacientes tratados con Bondronat comparados con aquellos tratados con placebo. En la Tabla 3 se presenta un resumen tabulado de estos resultados secundarios de eficacia.

Tabla 3 Resultados secundarios de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Valor de p
Dolor óseo *	0,21	-0,28	p<0,001
Uso de analgésicos *	0,90	0,51	p=0,083
Calidad de Vida *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Cambio medio desde la basal hasta la última evaluación.

En pacientes tratados con Bondronat, se observó una marcada reducción de los marcadores urinarios de resorción ósea (piridinolina y deoxipiridinolina) estadísticamente significativa en comparación con placebo.

En un ensayo con 130 pacientes con cáncer de mama metastásico se comparó la seguridad de la perfusión de Bondronat durante 1 hora o durante 15 minutos. No se observaron diferencias en los indicadores de la función renal. El perfil general de efectos adversos del ácido ibandronico tras una perfusión de 15 minutos fue consistente con el perfil de seguridad conocido para perfusiones de mayor duración y no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con el uso de un tiempo de perfusión de 15 minutos.

En pacientes con cáncer con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min no se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una perfusión de dos horas de 2, 4 y 6 mg de ácido ibandronico, los parámetros farmacocinéticos son proporcionales a la dosis.

Distribución

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandróico se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente terminal es de al menos 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso es un 40-50% de la dosis circulante. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas en el plasma humano es aproximadamente un 87% por lo que es improbable una interacción con otros medicamentos producida por desplazamiento de dicha unión.

Biotransformación

No existe evidencia de que el ácido ibandróico se metabolice ni en animales ni en humanos.

Eliminación

El rango observado de las semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida terminal aparente se encuentra generalmente en el rango de 10-60 horas. Sin embargo, los niveles plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos entre 3 y 8 horas tras la administración intravenosa u oral, respectivamente. No se ha observado acumulación sistémica cuando el ácido ibandróico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

El aclaramiento total del ácido ibandróico es bajo con valores medios en el rango de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (alrededor de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) es de un 50-60% del aclaramiento total y está relacionado con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es el resultado de la captación por el hueso.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandróico son similares en hombres y mujeres.

Raza

No existen evidencias de diferencias étnicas clínicamente relevantes entre Asiáticos y Caucásicos en cuanto a la disponibilidad del ácido ibandróico. Solamente se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandróico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el aclaramiento de creatinina (CLCr). En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio estimado de creatinina = 21,2 ml/min), la media del AUC_{0-24h} ajustada a la dosis aumentó un 110 % en comparación con voluntarios sanos. En el ensayo clínico farmacológico WP18551, después de la administración de una dosis única intravenosa de 6 mg (durante 15 minutos de perfusión), la media de AUC₀₋₂₄, en pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina medio estimado= 68,1 ml/min) y con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina medio estimado= 41,2 ml/min) aumentó un 14% y 86% respectivamente comparado con voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina medio estimado = 120 ml/min). La media de la C_{max} no aumentó en pacientes con alteración renal leve y en pacientes con alteración renal moderada aumentó un 12 %. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr \geq 50 y $<$ 80 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr \geq 30 y $<$ 50 ml/min) o con insuficiencia renal

grave (CLCr < 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No se dispone de datos farmacocinéticos con el ácido ibandronico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandronico dado que éste no se metaboliza pero es aclarado por excreción renal y captado por el hueso. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con alteración hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandronico es aproximadamente un 87% a concentraciones terapéuticas, es improbable que una hipoproteinemia en enfermedad hepática grave conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática libre.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

En un análisis multivariable, no se encontró que la edad fuera un factor independiente en ninguno de los parámetros farmacocinéticos estudiados. Dado que la función renal disminuye con la edad, este es el único factor que debería ser considerado (ver sección alteración renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No se dispone de datos relativos al uso de Bondronat en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia clínica. Como ocurre con otros bifosfonatos, se ha identificado el riñón como órgano diana primario en cuanto a toxicidad sistémica se refiere.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

No se ha observado ninguna indicación de potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad no han mostrado evidencia de efectos sobre la actividad genética del ácido ibandronico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa. 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 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. Las reacciones adversas del ácido ibandronico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son las que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron una disminución del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia), incremento en modificaciones viscerales (síndrome pelvis renal uréter) así como anomalías en la dentición en la generación F1 en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido acético (99%)
Acetato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, Bondronat concentrado para solución para perfusión debe diluirse sólo con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de glucosa al 5%.

Bondronat no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Periodo de validez

5 años

Tras la reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras reconstitución: Conservar entre 2 °C y 8 °C (en nevera).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser empleado de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bondronat se presenta en envases con 1 vial (vial de 2 ml de vidrio tipo I con tapón de caucho de bromobutilo).

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/1/96/012/004

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

Fecha de la primera autorización: 25 de Junio de 1996

Fecha de la última revalidación: 25 de Junio de 2006

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

Bondronat 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 88,1 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película, de color blanco o blanquecino, forma oblonga con la inscripción "L2" en una cara y "IT" en la cara opuesta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bondronat está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Bondronat sólo debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 50 mg al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{Cr} \geq 50$ y < 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{Cr} \geq 30$ y < 50 ml/min) se recomienda un ajuste de la dosis a un comprimido recubierto con película de 50 mg cada dos días (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), la dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 50 mg una vez por semana. Ver instrucciones posológicas, antes indicadas.

Pacientes de edad avanzada. (> 65 años)

No es preciso ajustar la posología (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos de Bondronat deben ingerirse después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y antes de la primera comida o bebida del día. Se evitará, por las mismas razones, la ingestión de productos medicinales o suplementos (incluidos los de calcio) antes de la administración de Bondronat. El ayuno se continuará durante al menos 30 minutos después de tomar el comprimido. Durante el tratamiento con Bondronat se podrá ingerir agua en cualquier momento (ver sección 4.5).

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.

- Los comprimidos se ingerirán enteros con un vaso lleno de agua (de 180 a 240 ml) y el paciente debe permanecer en posición erguida, bien de pie o sentado.
- El paciente no se podrá tumbar hasta que hayan transcurrido 60 minutos desde la toma de Bondronat.
- Los comprimidos no se deben masticar, ni chupar, ni triturar, porque podrían causar úlceras bucofaríngeas.
- El agua es la única bebida que se puede administrar con Bondronat.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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

Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de iniciar el tratamiento con Bondronat se debe tratar de forma efectiva la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todos los pacientes reciban un aporte suficiente de calcio y de vitamina D. Si el aporte por la dieta es insuficiente, se suministrarán suplementos de calcio y/o de vitamina D.

Irritación gastrointestinal

La administración oral de bisfosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, Bondronat 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 experiencias 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 Bondronat 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.

Ácido acetilsalicílico y AINES

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

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bondronat para las indicaciones oncológicas (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 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 Bondronat.

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 Bondronat. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Bondronat 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 Bondronat 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. Se debe tener en cuenta

la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas 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 prodromico 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).

Función renal

Los ensayos clínicos no han mostrado ninguna evidencia de deterioro de la función renal relacionada con el tratamiento a largo plazo con Bondronat. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos en los pacientes tratados con Bondronat.

Trastornos hereditarios raros

Los comprimidos de Bondronat contienen lactosa y no deben administrarse a pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, de deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre el medicamento y los alimentos

Los productos que contienen calcio y otros cationes polivalentes (como el aluminio, el magnesio y el hierro), incluidas la leche y ciertos alimentos, pueden interferir en la absorción de los comprimidos de Bondronat. Por eso, la ingestión de estos productos, incluso de los alimentos, se debe retrasar hasta pasados 30 minutos como mínimo tras la administración oral de Bondronat.

Como la biodisponibilidad de Bondronat se reduce en un 75% si los comprimidos se administran 2 horas después de una comida habitual, se recomienda ingerirlos tras el ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y prolongar luego dicho ayuno durante al menos 30 minutos (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos

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

Antagonistas de H₂ u otros medicamentos que aumentan el pH gástrico

La ranitidina por vía intravenosa aumenta en un 20% la biodisponibilidad del ácido ibandrónico de varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas, probablemente como consecuencia de la disminución de la acidez gástrica (este aumento está comprendido dentro de la variabilidad normal de la biodisponibilidad del ácido ibandrónico). No obstante, no es necesario ningún ajuste de la dosis de Bondronat si se administra junto con antagonistas de H₂ u otros medicamentos que aumenten el pH gástrico.

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).

Aminoglucósidos

Se recomienda especial precaución en caso de que los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados. Se debe prestar atención a la posible existencia de hipomagnesemia simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, Bondronat no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta por la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandrónico en la leche tras su administración intravenosa. Bondronat no debe utilizarse 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 o utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Bondronat 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 reacción anafiláctica / shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4). El tratamiento fue comúnmente

asociado con una disminución del calcio sérico por debajo del rango normal (hipocalcemia), seguido de dispepsia.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas de dos ensayos clínicos pivotaes Fase III (Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 286 pacientes tratados oralmente con Bondronat 50 mg) y la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y 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 notificadas en la administración oral de Bondronat

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad [†] , broncoespasmo [†] , angioedema [†] , reacción /shock anafiláctico ^{†**}	exacerbación de asma
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia **				
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, disgeusia (alteración del gusto)			
Trastornos oculares			Inflamación ocular ^{†**}		
Trastornos gastrointestinales	esofagitis, dolor abdominal, dispepsia, náuseas	Hemorragia, úlcera duodenal, gastritis, disfagia, sequedad de boca			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Síndrome de Stevens-Johnson [†] , Eritema multiforme [†] , Dermatitis bullosa [†]	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			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 renales y urinarios		Azoemia (uremia)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar, dolor			
Exploraciones complementarias		Aumento de la hormona paratiroidea en sangre			

**Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

La reducción de la excreción renal de calcio puede ir acompañada de un descenso de los niveles de fosfato sérico, que no requiere medidas terapéuticas. El nivel de calcio en el suero puede descender a valores hipocalcémicos.

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 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 ibandrónico 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 del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Bondronat. No obstante, la sobredosificación oral podría ocasionar alteraciones digestivas altas, es decir, molestias de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. Se administrará leche o antiácidos para fijar Bondronat. Debido al riesgo de irritación esofágica, no se inducirá el vómito y el paciente permanecerá en una posición completamente erecta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

El ácido ibandrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúa específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandrónico evita la destrucción ósea inducida experimentalmente causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena también se ha documentado mediante estudios cinéticos con ^{45}Ca y mediante la liberación de la tetraciclina radiactiva previamente incorporada al hueso.

El ácido ibandrónico, a dosis muy superiores a las farmacológicas, no modificó la mineralización ósea.

La resorción ósea debida a la enfermedad maligna se caracteriza por una resorción ósea excesiva que no se compensa con la formación adecuada de hueso. El ácido ibandrónico inhibe selectivamente la actividad osteoclástica, reduce la resorción ósea y, en consecuencia, disminuye las complicaciones óseas de las enfermedades malignas.

Los ensayos clínicos de los pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han demostrado que el efecto inhibitorio de la osteolisis, a juzgar por los marcadores de resorción ósea, depende de la dosis, al igual que todos los efectos óseos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con Bondronat 50 mg comprimidos se ha examinado en dos ensayos de fase III, aleatorizados y controlados con placebo, con una duración de 96 semanas. Se distribuyó al azar el tratamiento con placebo (277 pacientes) o 50 mg de Bondronat (287 pacientes) en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas confirmadas radiológicamente. Los resultados de estos ensayos se resumen a continuación.

Variables primarias de eficacia

El objetivo primario de estos ensayos fue la tasa periódica de morbilidad esquelética (SMPR), una variable compuesta que agrupaba los siguientes acontecimientos óseos relacionados (SRE):

- radioterapia del hueso para tratar fracturas confirmadas o inminentes
- cirugía ósea para el tratamiento de fracturas
- fracturas vertebrales
- fracturas no vertebrales

El análisis de la SMPR se ajustó según el tiempo y se basó en que uno o más acontecimientos sucedidos en un período único de 12 semanas podrían estar potencialmente relacionados. Por eso, a los efectos del análisis, la presencia de varios acontecimientos se contó sólo una vez en un período determinado de 12 semanas. Los datos agrupados de estos estudios revelaron una ventaja significativa de Bondronat 50 mg por vía oral sobre el placebo a la hora de reducir los SRE medidos por la SMPR ($p=0,041$). Asimismo, el riesgo de que las pacientes tratadas con Bondronat experimentaran SRE disminuyó en un 38% con respecto al grupo del placebo (riesgo relativo de 0,62, $p=0,003$). La tabla 2 resume los resultados de eficacia.

Tabla 2 Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas)

	Todos los acontecimientos óseos relacionados (SRE)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	valor de p
SMPR (por paciente-año)	1,15	0,99	$p=0,041$
Riesgo relativo de SRE	-	0,62	$p=0,003$

Variables secundarias de eficacia

La puntuación de dolor óseo experimentó una mejoría significativa con Bondronat 50 mg con respecto al placebo. El valor disminuyó siempre por debajo de la cifra basal durante todo el estudio y se acompañó de un descenso significativo en el consumo de analgésicos, siempre en comparación al placebo. El deterioro de la Calidad de Vida y de la clase funcional OMS fue significativamente menor entre las pacientes tratadas con Bondronat que entre las que recibieron el placebo. Las concentraciones urinarias del marcador de resorción ósea CTx (telopéptido C-terminal liberado por el colágeno de tipo I) disminuyeron de manera significativa en el grupo de Bondronat con relación al del placebo. Este descenso de los valores urinarios de CTx se correlacionó de manera significativa con la variable primaria de eficacia SMPR (tau b de Kendall ($p<0,001$)). La tabla 3 ofrece un resumen tabulado de los datos secundarios de eficacia.

Tabla 3 Resultados secundarios de eficacia (pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas)

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg N=287	valor de p
Dolor óseo *	0,20	-0,10	p=0,001
Consumo de analgésicos *	0,85	0,60	p=0,019
Calidad de Vida *	-26,8	-8,3	p=0,032
Puntuación según el “performance status” de la OMS *	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinario **	10,95	-77,32	p=0,001

* Media de la variación entre el valor basal y el último.

** Mediana de la variación entre el valor basal y el último

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ácido ibandronico se absorbe rápidamente en la zona superior del tubo digestivo tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron entre 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 si se compara con la administración en ayunas. Si se administra 30 minutos antes de una comida, la biodisponibilidad disminuye en un 30%. La biodisponibilidad no desciende de manera relevante si el ácido ibandronico se ingiere 60 minutos antes de una comida.

La biodisponibilidad de Bondronat se redujo en un 75% cuando los comprimidos se administraron 2 horas después de una comida habitual. Así pues, se recomienda tomar los comprimidos después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y guardar el ayuno durante al menos 30 minutos después de la administración (ver sección 4.2).

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une en seguida al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana es de 90 L, como mínimo, y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima que es entre el 40-50% de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano se acerca al 87% a concentraciones terapéuticas y, por tanto, la probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

Biotransformación

No existen evidencias 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%, según los cálculos) y el resto se elimina por los riñones sin modificación alguna. La fracción no absorbida del ácido ibandronico se excreta de forma inalterada por las heces.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio y depende de la dosis y de la sensibilidad analítica pero, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 60 horas. Sin embargo, los valores plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando 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 ibandróico es reducido, situándose los valores medios dentro del margen de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 ml/min en mujeres posmenopáusicas sanas) comprende el 50 al 60% del aclaramiento total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es consecuencia de la captación por el hueso.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandróico son similares en ambos sexos.

Raza

No hay evidencia de que existan diferencias étnicas de relevancia clínica en la disponibilidad del ácido ibandróico por los asiáticos y los caucásicos. Hay muy pocos datos disponibles sobre pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandróico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el aclaramiento de creatinina (CLCr). Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 mL/min) que recibieron 10 mg de ácido ibandróico al día por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal (CLCr ≥ 80 mL/min). El aclaramiento total del ácido ibandróico se redujo hasta 44 ml/min en los sujetos con alteración renal grave comparado con los 129 mL/min en los sujetos con una función renal normal. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr ≥ 50 y < 80 mL/min). Se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr ≥ 30 y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 mL/min) (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandróico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para el aclaramiento del ácido ibandróico ya que éste no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología de las pacientes con alteraciones hepáticas. Además, como el ácido ibandróico, en concentraciones terapéuticas, se une aproximadamente en un 87% a las proteínas, no parece probable que la hipoproteinemia de las hepatopatías graves aumente de forma clínicamente relevante las concentraciones plasmáticas del fármaco libre.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

En un análisis multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, éste es el único factor que merece consideración (ver sección sobre alteración renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No hay datos acerca del uso de Bondronat en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia clínica. Como ocurre con otros bifosfonatos, se ha identificado el riñón como órgano diana primario en cuanto a toxicidad sistémica se refiere.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

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:

Las ratas y los conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa y oral no presentaron toxicidad fetal directa ni efectos teratogénicos. 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 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. Los efectos adversos del ácido ibandronico en los estudios de toxicidad sobre la función reproductora de la rata fueron los esperados para este grupo terapéutico (bifosfonatos) y comprendieron 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) así como anomalías en la dentición de la generación F1 de las ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Povidona
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Ácido esteárico
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Talco
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bondronat 50 mg comprimidos recubiertos con película, se suministra en blísteres (aluminio) de 7 comprimidos y se presenta en envases de 28 u 84 unidades. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

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/1/96/012/009
EU/1/96/012/010

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

Fecha de la primera autorización: 25 de Junio de 1996

Fecha de la última revalidación: 25 de Junio de 2006

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

Bondronat 6 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bondronat está indicado en adultos para:

- La prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas
- El tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis

4.2 Posología y forma de administración

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

El tratamiento con Bondronat debe ser únicamente iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas

La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg inyección intravenosa administrada cada 3-4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante al menos 15 minutos.

Sólo debe emplearse un tiempo de perfusión más corto (es decir, 15 minutos) en pacientes con función renal normal o con una alteración renal leve. No hay datos disponibles que avalen el uso de un tiempo de perfusión más corto en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min. Para recomendaciones sobre dosis y administración en este grupo de pacientes, los médicos prescriptores deben consultar el epígrafe *Pacientes con insuficiencia renal* (ver sección 4.2).

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro sódico. Debe considerarse tanto la gravedad de la hipercalcemia como el tipo de tumor. En general, los pacientes con metástasis óseas osteolíticas requieren dosis más bajas que los pacientes con hipercalcemia del tipo humoral. En la mayoría de pacientes con

hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima empleada en ensayos clínicos fue de 6 mg, pero esta dosis no aporta beneficio adicional en términos de eficacia.

Nota: las concentraciones de calcio sérico corregido por la albúmina se calculan como sigue:

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l)} = \text{calcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albúmina (g/l)}] + 0,8$$

o

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl)} = \text{calcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina (g/dl)}]$$

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l en mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18-19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o falta de eficacia puede considerarse una repetición del tratamiento.

Bondronat concentrado para solución para perfusión se administrará como perfusión intravenosa durante 2 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr ≥ 50 y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr ≥ 30 y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas (ver sección 5.2):

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml de concentrado para solución para perfusión)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora
< 30	2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora

¹ Solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un CLCr < 50 ml/min.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

Por vía intravenosa.

El contenido del vial se usará como sigue:

- Para la prevención de acontecimientos óseos se añadirá a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100ml de solución de dextrosa al 5% y perfundido durante al menos 15 minutos. Ver también la sección de dosis anterior para pacientes con insuficiencia renal.
- Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor se añadirá a 500 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 ml de solución de dextrosa al 5% durante 2 horas.

Para un solo uso. Únicamente se debe emplear si la solución es transparente y sin partículas. Bondronat, concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa.

Se debe tener cuidado de no administrar Bondronat concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, ya que podría producir lesiones tisulares.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipocalcemia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de comenzar el tratamiento con Bondronat para las metástasis óseas, se debe tratar de forma efectiva la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral.

Es importante que exista una adecuada ingesta de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y/o de vitamina D en caso de que la ingesta en la dieta no sea adecuada.

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 Bondronat se debe disponer fácilmente de apoyo médico apropiado y medidas de monitorización. Si acontecieran reacciones anafilácticas u otras reacciones graves alérgicas/hipersensibilidad interrumpir la inyección e iniciar tratamiento apropiado.

Osteonecrosis mandibular

Se ha notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Bondronat para las indicaciones oncológicas (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 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 Bondronat.

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-morbidas (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 Bondronat. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Bondronat 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 Bondronat 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. Se debe tener 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 subtrocantericas 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).

Pacientes con insuficiencia renal

Los ensayos clínicos no han mostrado ninguna evidencia de deterioro de la función renal relacionada con el tratamiento a largo plazo con Bondronat. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal, el calcio sérico, el fosfato y el magnesio en los pacientes tratados con Bondronat (ver sección 4.2)

Pacientes con insuficiencia hepática

Considerando que no se dispone de datos clínicos, no es posible hacer recomendaciones sobre la dosis a emplear en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Hay que evitar la hiperhidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.

Excipientes con efecto conocido

Bondronat 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 principales isoenzimas 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.

Se recomienda especial precaución en caso de que los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados. También se debe prestar atención a la posible existencia de hipomagnesemia simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandronico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. En consecuencia, Bondronat no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandronico en la leche tras su administración intravenosa. Bondronat no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad a dosis diarias 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 Bondronat 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 reacción anafiláctica / shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula y la inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4).

El tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor, con frecuencia está asociado a un aumento de la temperatura corporal. Con menos frecuencia se notifica una disminución del calcio sérico por debajo del rango normal (hipocalcemia). En la mayoría de los casos no se requiere ningún tratamiento específico y los síntomas remiten después de un par de horas/días.

En la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, el tratamiento con frecuencia está asociado a cansancio seguido de un aumento de la temperatura corporal y dolor de cabeza.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos pivotaes Fase III (Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor: 311 pacientes tratados con Bondronat 2 mg ó 4 mg; Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 152 pacientes tratados con Bondronat 6 mg) y la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y 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 Notificadas para Bondronat de Administración Intravenosa

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Cistitis, vaginitis, candidiasis oral			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Neoplasia benigna de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, discrasia sanguínea			
Trastornos del sistema inmunológico				hipersensibilidad†, broncoespasmo†, angioedema† reacción /shock anafiláctico†*	exacerbación de asma
Trastornos endocrinos	Alteraciones paratiroideas				
Trastornos del	Hipocalce	Hipofosfate			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
metabolismo y de la nutrición	mia**	mia			
Trastornos psiquiátricos		Alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, disgeusia (alteración del gusto)	Alteración cerebrovascular, lesión de la raíz nerviosa, amnesia, migrañas, neuralgia, hipertonía, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Trastornos oculares	Cataratas		Inflamación ocular†**		
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera			
Trastornos cardíacos	Bloqueo de rama	Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis	Edema pulmonar, estridor			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental	Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, queratitis			
Trastornos hepato biliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteración cutánea, Equimosis	Rash, alopecia		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artrosis, mialgia, artralgia, alteración articular, 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 renales y urinarios		Retención urinaria, quiste renal			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, enfermedad seudogripal **, edema periférico, astenia, sed	Hipotermia			
Exploraciones complementarias	Aumento de la Gamma-GT, aumento de la creatinina	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesión, dolor en el lugar de la inyección			

**Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

La reducción de la excreción renal de calcio puede ir acompañada de un descenso de los niveles de fosfato sérico, que no requiere medidas terapéuticas. El nivel de calcio en el suero puede descender a valores hipocalcémicos.

Enfermedad seudogripal

En el síndrome tipo gripal se han presentado síntomas de fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o muscular. En la mayoría de los casos estos síntomas remitieron sin requerir medidas adicionales tras un par de horas/días.

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 la poscomercialización de ácido ibandronico.

Fracturas femorales subtrocantericas y diafisarias atipicas

Aunque no se conoce bien su fisiopatología, la evidencia de estudios epidemiológicos sugiere un aumento del riesgo de fracturas femorales subtrocantericas y diafisarias atipicas con el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos para la osteoporosis posmenopáusica, especialmente más allá de los tres a cinco años de uso. El riesgo absoluto de fracturas de huesos largos subtrocantericas y diafisarias atipicas (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 **del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**.

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con Bondronat concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática. La hipocalcemia clínicamente relevante debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonato, Código ATC: M05BA06.

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandronico previene, la destrucción ósea inducida experimentalmente por la supresión de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena ha sido también demostrada mediante estudios cinéticos con ⁴⁵Ca y mediante la liberación de tetraciclina radioactiva previamente incorporada al esqueleto.

A dosis considerablemente más altas que las dosis farmacológicamente eficaces, el ácido ibandronico no tuvo ningún efecto sobre la mineralización ósea.

La resorción ósea provocada por la enfermedad maligna se caracteriza por una excesiva resorción ósea que no está equilibrada con la apropiada formación ósea. El ácido ibandronico inhibe selectivamente la actividad de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea y, por tanto, reduce las complicaciones esqueléticas de la enfermedad maligna.

Ensayos clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Los ensayos clínicos realizados en hipercalcemia causada por tumores malignos han mostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandronico sobre la osteolisis tumoralmente inducida, así como, específicamente, sobre la hipercalcemia inducida por un tumor, se caracteriza por un descenso del calcio sérico y de la excreción urinaria de calcio.

En los rangos terapéuticos recomendados para el tratamiento se han observado en los ensayos clínicos los siguientes índices de respuesta con los respectivos intervalos de confianza para pacientes con calcio sérico basal corregido por la albúmina $\geq 3,0$ mmol/l después de una adecuada rehidratación.

Dosis ácido ibandronico	% de pacientes con respuesta	90% de intervalo de confianza
2mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6mg	78	64-88

Para estos pacientes y dosis, la mediana del tiempo para alcanzar la normalización de los valores de calcio fue de 4 a 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (recuperación del calcio sérico corregido por la albúmina por encima de 3,0 mmol/l) fue de 18 a 26 días.

Ensayos clínicos en la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han demostrado que existe un efecto inhibitor dosis dependiente de la osteolisis del hueso, expresado por los marcadores de resorción ósea, así como un efecto dosis dependiente sobre los eventos esqueléticos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con Bondronat 6 mg intravenoso se evaluó en un ensayo fase III aleatorizado controlado con placebo, con una duración de 96 semanas. Las pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas radiológicamente confirmadas, fueron aleatorizadas para recibir placebo (158 pacientes) o 6 mg de Bondronat (154 pacientes). Los resultados de este ensayo se resumen más adelante.

Variables primarias de eficacia

El objetivo primario del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue un objetivo compuesto que contempló los siguientes sub-componentes y eventos relacionados con el esqueleto (*skeletal related events*, SREs):

- radioterapia ósea para el tratamiento de fracturas declaradas o próximas a producirse
- cirugía ósea para el tratamiento de fracturas
- fracturas vertebrales
- fracturas no vertebrales

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más eventos que se presentaran en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los eventos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este estudio demostraron una ventaja significativa para el Bondronat 6 mg intravenoso sobre el placebo en la reducción de los SREs medidos por el SMPR ajustado por tiempo ($p=0,004$). El número de SREs fue también significativamente más reducido con Bondronat 6 mg y hubo una reducción del 40% del riesgo de SRE frente a placebo (riesgo relativo 0,6, $p=0,003$). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla2 Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

	Todos los eventos esqueléticos relacionados (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Valor de p
SMPR (por paciente-año)	1,48	1,19	$p=0,004$
Número de eventos (por paciente)	3,64	2,65	$p=0,025$
Riesgo relativo de SRE	-	0,60	$p=0,003$

Variables secundarias de eficacia

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para el Bondronat 6 mg intravenoso si se compara frente al placebo. La reducción de dolor se mantuvo de forma consistente por debajo de la basal a lo largo del estudio completo y se acompañó de una reducción significativa en cuanto al uso de analgésicos. El deterioro de la Calidad de Vida fue significativamente menor en los pacientes tratados con Bondronat comparados con aquellos tratados con placebo. En la Tabla 3 se presenta un resumen tabulado de estos resultados secundarios de eficacia.

Tabla 3 Resultados secundarios de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Valor de p
Dolor óseo *	0,21	-0,28	p<0,001
Uso de analgésicos *	0,90	0,51	p=0,083
Calidad de Vida *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Cambio medio desde la basal hasta la última evaluación.

En pacientes tratados con Bondronat, se observó una marcada reducción de los marcadores urinarios de resorción ósea (piridinolina y deoxipiridinolina) estadísticamente significativa en comparación con placebo.

En un ensayo con 130 pacientes con cáncer de mama metastásico se comparó la seguridad de la perfusión de Bondronat durante 1 hora o durante 15 minutos. No se observaron diferencias en los indicadores de la función renal. El perfil general de efectos adversos del ácido ibandrónico tras una perfusión de 15 minutos fue consistente con el perfil de seguridad conocido para perfusiones de mayor duración y no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con el uso de un tiempo de perfusión de 15 minutos.

En pacientes con cáncer con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min no se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos.

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una perfusión de dos horas de 2, 4 y 6 mg de ácido ibandrónico, los parámetros farmacocinéticos son proporcionales a la dosis.

Distribución

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente terminal es de al menos 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso es un 40-50% de la dosis circulante. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas en el plasma humano es aproximadamente un 87% por lo que es improbable una interacción medicamento-medicamento producida por desplazamiento de dicha unión.

Biotransformación

No existe evidencia de que el ácido ibandrónico se metabolice en animales ni en humanos.

Eliminación

El rango observado de las semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida terminal aparente se encuentra generalmente en el rango de 10-60 horas. Sin embargo, los niveles plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos entre 3 y 8 horas tras la administración intravenosa u oral, respectivamente. No se ha observado acumulación sistémica cuando el ácido ibandrónico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

El aclaramiento total del ácido ibandróico es bajo con valores medios en el rango de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (alrededor de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) es de un 50-60% del aclaramiento total y está relacionado con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es el resultado de la captación por el hueso.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandróico son similares en hombres y mujeres.

Raza

No existen evidencias de diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre Asiáticos y Caucásicos en cuanto a la disponibilidad del ácido ibandróico. Solamente se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandróico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el aclaramiento de creatinina (CLCr). En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio estimado de creatinina = 21,2 ml/min), la media del AUC_{0-24h} ajustada a la dosis aumentó un 110 % en comparación con voluntarios sanos. En el ensayo clínico farmacológico WP18551, después de la administración de una dosis única intravenosa de 6 mg (durante 15 minutos de perfusión), la media de AUC₀₋₂₄, en pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina medio estimado= 68,1 ml/min) y con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina medio estimado= 41,2 ml/min) aumentó un 14% y 86% respectivamente comparado con voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina medio estimado = 120 ml/min). La media de la C_{max} no aumentó en pacientes con alteración renal leve y en pacientes con alteración renal moderada aumentó un 12 %. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr \geq 50 y $<$ 80 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr \geq 30 y $<$ 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave (CLCr $<$ 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No se dispone de datos farmacocinéticos con el ácido ibandróico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandróico dado que éste no se metaboliza pero es aclarado por excreción renal y captado por el hueso. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con alteración hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandróico es aproximadamente un 87% a concentraciones terapéuticas, es improbable que una hipoproteinemia en enfermedad hepática grave conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática libre.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

En un análisis multivariable, no se encontró que la edad fuera un factor independiente en ninguno de los parámetros farmacocinéticos estudiados. Dado que la función renal disminuye con la edad, este es el único factor que debería ser considerado (ver sección alteración renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No se dispone de datos relativos al uso de Bondronat en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia clínica. Como ocurre con otros bifosfonatos, se ha identificado el riñón como órgano diana primario en cuanto a toxicidad sistémica se refiere.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

No se ha observado ninguna indicación de potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad no han mostrado evidencia de efectos sobre la actividad genética del ácido ibandrónico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa. 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. Las reacciones adversas del ácido ibandrónico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son las que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron una disminución del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia), incremento en modificaciones viscerales (síndrome pelvis renal uréter) así como anomalías en la dentición en la generación F1 en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido acético (99%)
Acetato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, Bondronat concentrado para solución para perfusión debe diluirse sólo con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de glucosa al 5%.

Bondronat no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Período de validez

5 años
Tras reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras reconstitución: Conservar entre 2 °C y 8 °C (en nevera).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser empleado de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bondronat se presenta en envases con 1, 5 y 10 viales (vial de 6 ml de vidrio tipo I con un tapón de caucho bromobutílico). Puede que no estén comercializados todos los 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. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

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

Fecha de la primera autorización: 25 de Junio de 1996

Fecha de la última revalidación: 25 de Junio de 2006

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. FABRICANTE(S) RESPONSABLES 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 de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Concentrado para solución para perfusión

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

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
España

Comprimido recubierto 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

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 restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPSs)

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

Bondronat 2 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido acético y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para perfusión intravenosa previa dilución

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras dilución la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C (en nevera)

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

UE/1/96/012/004

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**

Vial

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

Bondronat 2 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondronat 50 mg comprimidos recubiertos con película
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No chupar, ni masticar, ni triturar los comprimidos

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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/1/96/012/009: 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/96/012/010: 84 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

bondronat 50 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 A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondronat 50 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

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondronat 6 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido acético y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial
5 viales
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para perfusión intravenosa previa dilución

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras dilución la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C (en nevera)

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/1/96/012/011: 1 vial
EU/1/96/012/012: 5 viales
EU/1/96/012/013: 10 viales

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**

Vial

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

Bondronat 6 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandronico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Bondronat 2 mg concentrado para solución para perfusión ácido ibandronico

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

1. Qué es bondronat y para qué se utiliza

Bondronat contiene como principio activo ácido ibandronico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Bondronat se usa en adultos y se le ha recetado si tiene cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos (llamado ‘metástasis óseas’).

- Le ayuda a prevenir que sus huesos se rompan (fracturas)
- Le ayuda a prevenir otros problemas óseos que pudieran necesitar cirugía o radioterapia.

También se le puede recetar Bondronat si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Bondronat actúa reduciendo la cantidad de calcio que se pierde de sus huesos. Esto ayuda a frenar que sus huesos se hagan más débiles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Bondronat

No reciba Bondronat:

- si es alérgico al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se mencionan en la sección 6
- si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en sangre.

No reciba este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir Bondronat.

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 Bondronat para trastornos relacionados con el cáncer. 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.

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
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

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

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 en tratamiento con Bondronat.

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.

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.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Bondronat:

- si es alérgico a cualquier otro bifosfonato
- si tiene niveles altos o bajos de vitamina D, calcio o de cualquier otro mineral
- si tiene problemas de riñón
- si tiene problemas de corazón y su médico le ha recomendado limitar la ingesta diaria de líquidos.

Se han observado casos graves, algunas veces mortales de reacción alérgica, en pacientes tratados con ácido ibandronico intravenoso.

Debe 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, rojez o hinchazón de la cara, sarpullido corporal, náuseas y vómitos (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No se debe usar Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Bondronat con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Bondronat puede afectar la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que Bondronat actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está recibiendo un tipo de antibiótico inyectado denominado ‘aminoglucósido’ como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Bondronat pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

Embarazo y lactancia

No reciba Bondronat si está embarazada, planeando quedarse embarazada o si está 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 Bondronat no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Bondronat contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente ‘exento de sodio’.

3. Cómo recibir Bondronat

Administración de este medicamento

- Bondronat es normalmente administrado por un médico u otro personal sanitario con experiencia en el tratamiento del cáncer
- se administra mediante perfusión dentro de la vena.

Su médico podría hacerle análisis de sangre periódicos mientras está recibiendo Bondronat. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Bondronat que le administrará dependiendo de su enfermedad.

Si tiene un cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos, la dosis recomendada es de 3 viales (6 mg) cada 3-4 semanas, administrados mediante perfusión dentro de la vena durante al menos 15 minutos.

Si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor, la dosis recomendada es una administración única de 1 vial (2 mg) ó 2 viales (4 mg) dependiendo de la gravedad de su enfermedad. Se debe administrar el medicamento mediante perfusión dentro de la vena durante dos horas. Se puede considerar repetir con otra dosis en caso de una respuesta insuficiente o si su enfermedad vuelve a aparecer.

Si tiene problemas de riñón, su médico ajustará la dosis y duración de la perfusión intravenosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bondronat 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:

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- 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
- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida (ver sección 2)
- reacciones adversas graves en la piel.

De frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- ataque de asma.

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- síntomas tipo gripal, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos, de músculos y de articulaciones. Estos síntomas suelen desaparecer en un par de horas o días. Consulte a su enfermero o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días
- aumento de la temperatura corporal
- dolor de estómago y tripa, indigestión, náuseas, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como Gamma GT o creatinina
- un problema de ritmo cardíaco llamado ‘bloqueo de rama’
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o debilidad
- sed, dolor de garganta, alteraciones del gusto
- hinchazón de piernas o pies
- dolor en las articulaciones, artritis, u otros problemas en las articulaciones
- problemas en la glándula paratiroidea
- cardenales
- infecciones
- un problema en sus ojos que se llama ‘cataratas’
- alteraciones en la piel
- alteraciones dentales.

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

- temblores o tiritona
- disminución excesiva de la temperatura corporal (‘hipotermia’)
- una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro que se llama “alteración cerebrovascular” (infarto o hemorragia cerebral)
- alteraciones cardiovasculares (incluyendo palpitaciones, ataque al corazón, hipertensión, venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas (‘anemia’)
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón (‘linfodema’)
- líquido en los pulmones
- problemas de estómago como ‘gastroenteritis’ o ‘gastritis’
- piedras en la vesícula biliar
- incapacidad de orinar (orina), cistitis (inflamación de la vejiga)

- migraña
- dolor en los nervios, lesión en la raíz nerviosa
- sordera
- aumento de la sensibilidad a los estímulos del sonido, del gusto, del tacto o a los cambios de olor
- dificultad al tragar
- úlceras en la boca, labios hinchados ('quelitis'), aftas orales
- picor u hormigueo en la piel de alrededor de la boca
- dolor en la pelvis, secreción, picor o dolor vaginal
- crecimiento de la piel llamado 'neoplasia benigna de piel'
- pérdida de memoria
- alteraciones del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva o cambios de humor
- erupción cutánea
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (bolsa llena de líquido en el riñón).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, 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 Bondronat

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica
- Tras la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera)
- No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bondronat

- El principio activo es ácido ibandrónico. Un vial con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico)
- Los demás componentes son: cloruro de sodio, ácido acético, acetato de sodio, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Bondronat es una solución incolora y transparente. Bondronat se presenta en envases que contienen 1 vial (vial de 2 ml de vidrio tipo I con un tapón de caucho bromobutílico).

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

O

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
España

Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA}

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

--

La siguiente información está dirigida solamente a profesionales sanitarios

Dosificación: Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas

La dosis recomendada para la prevención de efectos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg por vía intravenosa cada 3-4 semanas. La dosis se debe perfundir durante al menos 15 minutos.

Pacientes con insuficiencia renal.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr \geq 50 y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr \geq 30 y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLcr <80	6 mg (6 ml de concentrado para solución para perfusión)	100 ml durante 15 minutos
≥ 30 CLcr <50	4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora
<30	2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora

¹ Solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un CLcr <50 ml/min.

Dosificación: Tratamiento de la Hipercalcemia inducida por tumores

Bondronat se administra en un entorno hospitalario. La dosis será determinada por el médico que tendrá en cuenta los siguientes factores:

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%). Deberá tenerse en cuenta tanto la gravedad de la hipercalcemia como el tipo de tumor. En la mayoría de pacientes que presentan una hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* \geq 3 mmol/l o \geq 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o <12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos fue 6 mg, pero esta dosis no aporta ningún beneficio adicional en términos de eficacia.

* Nota: las concentraciones de calcio sérico corregido por la albúmina se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l)} = \text{calcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albúmina (g/l)}] + 0,8$$

O

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl)} = \text{calcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina (g/dl)}]$$

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l a mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18 - 19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Método y vía de administración

Bondronat concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa.

Para ello, el contenido del vial debe usarse de la siguiente manera:

- Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas- añadir a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100 ml de solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante al menos 15 minutos. Ver la sección de dosificación arriba indicada para pacientes con insuficiencia renal
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor- añadir a 500 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 ml solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, Bondronat concentrado para solución para perfusión sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de dextrosa al 5%. No deben mezclarse con Bondronat concentrado para solución para perfusión soluciones que contengan calcio.

Las soluciones diluidas son para un solo uso. Sólo se deben administrar soluciones transparentes y sin partículas.

Se recomienda que el producto se emplee inmediatamente una vez que haya sido diluido (ver punto 5 de este prospecto: Conservación de Bondronat).

Bondronat concentrado para solución para perfusión se debe administrar mediante perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Bondronat concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, ya que podría producir lesiones tisulares.

Frecuencia de administración

Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores, Bondronat concentrado para solución para perfusión se administra generalmente como una perfusión única.

Para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, la perfusión de Bondronat se repite en intervalos de 3-4 semanas.

Duración del tratamiento

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o eficacia insuficiente puede considerarse la posibilidad de repetir el tratamiento.

Para pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, las perfusiones de Bondronat se deben administrar cada 3-4 semanas. En los ensayos clínicos, el tratamiento se mantuvo hasta 96 semanas.

Sobredosis:

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con Bondronat concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática

Una hipocalcemia clínicamente relevante (niveles muy bajos de calcio sérico) debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

Prospecto: información para el paciente

Bondronat 50 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 con 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 Bondronat y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bondronat
3. Cómo tomar Bondronat
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bondronat
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bondronat y para qué se utiliza

Bondronat contiene como principio activo ácido ibandrónico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Bondronat se usa en adultos y se le ha recetado si tiene cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos (llamado ‘metástasis óseas’).

- Le ayuda a prevenir que sus huesos se rompan (fracturas)
- Le ayuda a prevenir otros problemas óseos que pudieran necesitar cirugía o radioterapia.

Bondronat actúa reduciendo la cantidad de calcio que se pierde de sus huesos. Esto ayuda a frenar que sus huesos se hagan más débiles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bondronat

No tome Bondronat:

- si es alérgico al ácido ibandrónico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se mencionan en la sección 6
- si tiene problemas con el tubo por donde pasan los alimentos/garganta (el 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.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Bondronat.

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 Bondronat para trastornos relacionados con el cáncer. 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.

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
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona)
- tiene cáncer.

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

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 en tratamiento con Bondronat.

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.

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.

.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Bondronat:

- si es alérgico a cualquier otro bifosfonato
- tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos
- si tiene niveles altos o bajos de vitamina D o de cualquier otro mineral
- si tiene problemas de riñón.

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 usted no bebe un vaso lleno de agua y/o si se tumba antes de que transcurra una hora tras la toma de Bondronat. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Bondronat e informe a su médico inmediatamente (ver secciones 3 y 4).

Niños y adolescentes

No se debe usar Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Bondronat con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque Bondronat puede afectar la forma en la que

otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que Bondronat actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- suplementos que contienen calcio, magnesio, hierro o aluminio
- ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos denominados “AINEs”, como ibuprofeno o naproxeno. Esto es porque tanto los AINEs como Bondronat pueden irritar el estómago y el intestino
- un tipo de antibiótico inyectado denominado “aminoglucósido” como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Bondronat pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

La toma de medicamentos que reducen la acidez del estómago tales como cimetidina y ranitidina, pueden incrementar ligeramente los efectos de Bondronat.

Bondronat con los alimentos y bebidas

No tome Bondronat con alimentos u otras bebidas excepto agua ya que Bondronat pierde eficacia si se toma con alimentos o bebidas (ver sección 3).

Tome Bondronat después de un mínimo de 6 horas tras la última comida, bebida o cualquier otro medicamento o suplemento (ej. productos conteniendo calcio (leche), aluminio, hierro y magnesio) excepto agua. Y después de tomar el comprimido espere al menos 30 minutos, antes de tomar el primer el alimento, bebida o tomar cualquier medicamento o suplemento (ver sección 3).

Embarazo y lactancia

No tome Bondronat si está embarazada, planeando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Bondronat no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Bondronat 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 Lapp lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa) consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Bondronat

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome el comprimido después de un mínimo de 6 horas tras la última comida, bebida o cualquier otro medicamento o suplemento excepto agua. No se debe tomar con agua con una alta concentración de calcio. 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.

Su médico podría hacerle análisis de sangre periódicos mientras está tomando Bondronat. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Toma de este medicamento

Es importante tomar Bondronat en el momento adecuado y de la forma adecuada. Esto es porque puede causar irritación, inflamación o úlceras en el tubo por donde pasan los alimentos/garganta (esófago).

Puede ayudar a reducir esto haciendo lo siguiente:

- Tome su comprimido tan pronto se levante ese día antes de tomar su primera comida, bebida o algún medicamento o suplemento
- Tome el comprimido con un vaso lleno de agua (aprox. 200 ml). No ingiera el comprimido con una bebida que no sea agua
- Trague el comprimido entero. No mastique, ni chupe o triture el comprimido. No deje que el comprimido se disuelva en la boca
- Después de tomar el comprimido tendrá que esperar al menos 30 minutos. Después podrá tomar su primera comida y bebida y tomar cualquier otro medicamento o suplemento
- Permanezca erguido (de pie o sentado) cuando tome el comprimido y durante la siguiente hora (60 minutos). Si no lo hace, parte del medicamento podría regresar al tubo por donde pasan los alimentos/garganta (esófago).

Cantidad que tiene que tomar

La dosis habitual de Bondronat es un comprimido al día. Si tiene problemas moderados de riñón, su médico debería reducirle la dosis a un comprimido cada dos días. Si tiene problemas graves de riñón, su médico debería reducirle la dosis a un comprimido a la semana.

Si toma más Bondronat del que debe

Si toma demasiados comprimidos, informe a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Beba un vaso lleno de leche antes de ir. No se provoque el vómito y no se tumbe.

Si olvidó tomar Bondronat:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si está tomando un comprimido al día, sátese esa dosis. Después continúe con la dosis habitual al día siguiente. Si está tomando un comprimido cada dos días o cada semana, consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Bondronat

Continúe tomando Bondronat hasta cuando le diga su médico. El medicamento sólo funcionará si se lo toma durante todo ese tiempo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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:

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

- sensación de mareo, ardor de estómago y malestar al tragar (inflamación del tubo por donde pasan los alimentos/garganta).

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

- dolor de estómago grave. Podría ser un signo de úlcera de la primera sección del intestino (duodeno) que está sangrando, o de inflamación de estómago (gastritis).

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- dolor persistente de ojo 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 (puede 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
- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave que puede resultar en una amenaza para la vida
- reacciones adversas graves en la piel.

De frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- ataque de asma.

Otros efectos adversos posibles

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

- dolor de tripa, indigestión
- disminución de los niveles de calcio en sangre
- debilidad.

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

- dolor en el pecho
- picor u hormigueo en la piel (parestesia)
- síntomas tipo gripal, generalmente con malestar general o dolor
- sequedad de boca, mal sabor de boca, o dificultad para tragar
- anemia (menos sangre)
- niveles altos de urea o de hormona paratiroidea en sangre.

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 Bondronat

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad
- 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 ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bondronat

- El principio activo es ácido ibandrónico. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandrónico (como 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 con cubierta pelicular son de forma oblonga, de color de blanco a blancuzco y llevan grabado: L2/IT. Se presentan en envases de 28 y 84 comprimidos. Es posible que no todos los envases estén comercializados.

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: MM/AAAA

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

Prospecto: Información para el paciente

Bondronat 6 mg concentrado para solución para perfusión ácido ibandronico

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

1. Qué es Bondronat y para qué se utiliza

Bondronat contiene como principio activo ácido ibandronico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Bondronat se usa en adultos y se le ha recetado Bondronat si tiene cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos (llamado ‘metástasis óseas’)

- Le ayuda a prevenir que sus huesos se rompan (fracturas)
- Le ayuda a prevenir otros problemas óseos que pudieran necesitar cirugía o radioterapia.

También se le puede recetar Bondronat si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Bondronat actúa reduciendo la cantidad de calcio que se pierde de sus huesos. Esto ayuda a frenar que sus huesos se hagan más débiles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Bondronat

No reciba Bondronat:

- si es alérgico al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se mencionan en la sección 6.
- si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en sangre.

No reciba este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir Bondronat.

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 Bondronat para trastornos relacionados con el cáncer. 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.

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
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

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

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 esté en tratamiento con Bondronat.

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.

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.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Bondronat:

- si es alérgico a cualquier otro bifosfonato
- si tiene niveles altos o bajos de vitamina D, calcio, o de cualquier otro mineral
- si tiene problemas de riñón
- si tiene problemas de corazón y su médico le ha recomendado limitar la ingesta diaria de líquidos.

Se han observado 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, rojez o hinchazón de la cara, sarpullido corporal, náuseas y vómitos (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No se debe usar Bondronat en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Bondronat con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Bondronat puede afectar la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que Bondronat actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está recibiendo un tipo de antibiótico inyectado denominado 'aminoglucósido' como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Bondronat pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

Embarazo y lactancia

No reciba Bondronat si está embarazada, planeando quedarse embarazada o si está 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 Bondronat no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Bondronat contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente ‘exento de sodio’.

3. Cómo recibir Bondronat

Administración de este medicamento

- Bondronat es normalmente administrado por un médico u otro personal sanitario con experiencia en el tratamiento de cáncer
- Se administra mediante perfusión dentro de la vena.

Su médico podría hacerle análisis de sangre periódicos mientras está recibiendo Bondronat. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Bondronat que le administrará dependiendo de su enfermedad.

Si tiene un cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos, la dosis recomendada es de 1 vial (6 mg) cada 3-4 semanas, administrados mediante perfusión dentro de la vena durante al menos 15 minutos.

Si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor, la dosis recomendada es una administración única de 2 mg ó 4 mg dependiendo de la gravedad de su enfermedad.

Se debe administrar el medicamento mediante perfusión dentro de la vena durante dos horas. Se puede considerar repetir con otra dosis en caso de una respuesta insuficiente o si su enfermedad vuelve a aparecer.

Si tiene problemas de riñón, su médico ajustará la dosis y duración de la perfusión intravenosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- 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
- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave al medicamento (ver sección 2)
- reacciones adversas graves en la piel.

De frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- ataque de asma.

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- síntomas tipo gripal, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos, de músculos y de articulaciones. Estos síntomas generalmente desaparecen en un par de horas o días. Consulte a su enfermero o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días
- aumento de la temperatura corporal
- dolor de estómago y tripa, indigestión, náuseas, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como Gamma GT o creatinina
- un problema del ritmo cardíaco llamado ‘bloqueo de rama’
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o debilidad
- sed, dolor de garganta, alteraciones del gusto
- hinchazón de piernas o pies
- dolor en las articulaciones, artritis, u otros problemas en las articulaciones
- problemas en la glándula paratiroide
- cardenales
- infecciones
- un problema en sus ojos que se llama ‘cataratas’
- alteraciones en la piel
- alteraciones dentales.

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

- temblores o tiritona
- disminución de la temperatura corporal (‘hipotermia’)
- una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro que se llama ‘alteración cerebrovascular’ (infarto o derrame cerebral)
- alteraciones cardiovasculares (incluyendo palpitaciones, ataque al corazón, hipertensión, venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas (‘anemia’)
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón (‘linfodema’)
- líquido en los pulmones
- problemas de estómago como ‘gastroenteritis’ o ‘gastritis’
- piedras en la vesícula biliar
- incapacidad de orinar (orina), cistitis (inflamación de la vejiga)
- migraña
- dolor en los nervios, lesión en la raíz nerviosa
- sordera
- aumento de la sensibilidad a los estímulos del sonido, del gusto, del tacto o a los cambios de olor

- dificultad al tragar
- úlceras en la boca, labios hinchados ('quelitis'), aftas orales
- picor u hormigueo en la piel de alrededor de la boca
- dolor en la pelvis, secreción, picor o dolor vaginal
- crecimiento de la piel llamado 'neoplasia benigna de piel'
- pérdida de memoria
- alteraciones del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva o cambios de humor
- erupción cutánea
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (bolsa llena de líquido en el riñón).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, 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 Bondronat

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica
- Tras la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera)
- No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bondronat

- El principio activo es ácido ibandrónico. Un vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico)
- Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido acético, acetato de sodio, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Bondronat es una solución incolora y transparente. Bondronat se presenta en envases que contienen 1, 5 y 10 viales (vial de 6 ml de vidrio tipo I con un tapón de caucho bromobutílico). Es posible que no todos los envases estén comercializados.

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

O

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
España

Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA}

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

--
La siguiente información está dirigida solamente a profesionales sanitarios

Dosificación: Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas

La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg por vía intravenosa cada 3-4 semanas. La dosis se debe perfundir durante al menos 15 minutos.

Pacientes con insuficiencia renal.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr \geq 50 y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr \geq 30 y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
\geq 50 CLcr <80	6 mg (6 ml de concentrado para solución para perfusión)	100 ml durante 15 minutos
\geq 30 CLcr <50	4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora
<30	2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión)	500 ml durante 1 hora

¹ Solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un CLcr < 50 ml/min.

Dosificación: Tratamiento de la Hipercalemia inducida por tumores

Bondronat se administra en un entorno hospitalario. La dosis será determinada por el médico que tendrá en cuenta los siguientes factores:

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%). Debe tenerse en cuenta tanto la gravedad de la hipercalemia como el tipo de tumor. En la mayoría de pacientes que presentan una hipercalemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* \geq 3 mmol/l o \geq 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos fue 6 mg, pero esta dosis no aporta ningún beneficio adicional en términos de eficacia.

* Nota: las concentraciones de calcio sérico corregido por la albúmina se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l)} = \text{calcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albúmina (g/l)}] + 0,8$$

O

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl)} = \text{calcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina (g/dl)}]$$

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l a mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18 - 19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Método y vía de administración

Bondronat concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa.

Para ello, el contenido del vial debe usarse de la siguiente manera:

- Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea- añadir a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100 ml de solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante al menos 15 minutos. Ver la sección de dosificación arriba indicada para pacientes con insuficiencia renal
- Tratamiento de hipercalcemia inducida por un tumor- añadir a 500 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 ml solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, Bondronat concentrado para solución para perfusión tan sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de dextrosa al 5%. No debe mezclarse con Bondronat concentrado para solución para perfusión las soluciones que contengan calcio.

Las soluciones diluidas son para un solo uso. Sólo se deben administrar soluciones transparentes y sin partículas.

Se recomienda que el producto se emplee inmediatamente una vez que haya sido diluido (ver punto 5 de este prospecto: 'Conservación de Bondronat')

Bondronat concentrado para solución para perfusión se debe administrar mediante perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Bondronat concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, podría producir lesiones tisulares.

Frecuencia de administración

Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores, Bondronat concentrado para solución para perfusión se administra generalmente como una perfusión única.

Para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, la perfusión de Bondronat se repite en intervalos de 3-4 semanas.

Duración del tratamiento

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o eficacia insuficiente puede considerarse la posibilidad de repetir el tratamiento.

Para pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, las perfusiones de Bondronat se deben administrar cada 3-4 semanas. En los ensayos clínicos, el tratamiento se mantuvo hasta 96 semanas.

Sobredosis:

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con Bondronat concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática.

Una hipocalcemia clínicamente relevante (niveles muy bajos de calcio sérico) debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.