

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Bondronat 50 mg
Comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa

Ácido ibandronico, sal monosódica, monohidratado

Composición cuantitativa

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

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película de forma oblonga.
Color blanco o blanquecino con la inscripción L2/IT.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bondronat está indicado 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.

Para uso oral.

Adultos:

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

Instrucciones posológicas:

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.

- Los comprimidos se ingerirán enteros con un vaso lleno de agua (de 180 a 240 ml) y el paciente debe permanecer en posición erecta, 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 porque podrían causar úlceras bucofaríngeas.

- El agua es la única bebida que se puede administrar con Bondronat. Hay que recordar que ciertas aguas minerales contienen una mayor cantidad de calcio y que, por tanto, no deben utilizarse.

Instrucciones posológicas especiales:

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ajustar la posología (ver Sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual a 30 ml/min.

Cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 ml/min, la dosis recomendada es de 50 mg una vez por semana. Véase instrucciones posológicas, antes indicadas.

Pacientes de edad avanzada.

No es preciso ajustar la posología.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Bondronat está contraindicado para los pacientes con hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.

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.

La administración oral de bifosfonatos se ha asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas y gástricas. Por eso, los pacientes deben prestar especial atención a las instrucciones posológicas (ver Sección 4.2).

Los médicos han de estar atentos a los signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica durante el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con Bondronat y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica del tipo de disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o pirosis.

Como los AINE se asocian con irritación gastrointestinal, se recomienda prudencia cuando se administren por vía oral junto con Bondronat.

No se ha demostrado, en los ensayos clínicos, que la función renal se deteriore durante el tratamiento prolongado con Bondronat. No obstante, de acuerdo con la evaluación clínica del paciente a nivel individual, se recomienda supervisar la función renal, el calcio, el fosfato y el magnesio sérico de los pacientes tratados con Bondronat.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre los medicamentos 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 retrasará 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 medicamentosas

No se ha observado ninguna interacción tras la administración concomitante de Bondronat con melfalán/prednisolona a pacientes con mieloma múltiple.

En otros estudios de interacción con mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de interacciones con el tamoxifeno o con tratamientos de sustitución hormonal (estrógenos).

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.

En cuanto a la disponibilidad, no parece que se puedan dar interacciones medicamentosas con relevancia clínica. El ácido ibandrónico sólo se elimina mediante secreción renal y no sufre ninguna biotransformación. La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema conocido de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 del hígado humano ni induce el sistema del citocromo P450 del hígado de las ratas. La unión a las proteínas del plasma es reducida en las concentraciones terapéuticas, por lo que parece improbable que el ácido ibandrónico desplace a otros principios activos.

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

En los estudios clínicos se ha administrado Bondronat junto con otros preparados anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de uso común sin que se apreciaran interacciones clínicas.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado toxicidad sobre la función reproductora (ver la sección 5.3). Se ignora el posible riesgo para la especie humana. Por lo tanto, Bondronat no se debe utilizar durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta por la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. Por lo tanto, se recomienda precaución al prescribir Bondronat a mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de los comprimidos recubiertos con película de Bondronat se ha examinado en ensayos clínicos controlados en la indicación aprobada y tras la administración oral de Bondronat en la dosis recomendada.

Según la base de datos agrupada proveniente de los dos ensayos pivotaes en fase III (286 pacientes tratados con Bondronat 50 mg), el porcentaje de pacientes que experimentó una reacción adversa con una relación posible o probable con Bondronat fue de un 27%.

Las reacciones adversas se listan bajo el encabezado de frecuencia, primero las más frecuentes, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raras ($\leq 0,01\%$).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas frecuentes al medicamento observadas en los ensayos en fase III agrupados. Se excluyen las reacciones adversas cuya frecuencia resultó igual entre los grupos de tratamiento activo y placebo o cuya frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas relacionadas, notificadas frecuentemente y superior a la del placebo

Reacción adversa a la medicación	Placebo diario por vía oral (n=277 pacientes) N° (%)	Bondronat 50 mg diario por vía oral (n=286 pacientes) N° (%)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hipocalcemia	14 (5,1)	27 (9,4)
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	13 (4,7)	20 (7,0)
Náuseas	4 (1,4)	10 (3,5)
Dolor abdominal sin otra especificación	2 (0,7)	6 (2,1)
Esofagitis	2 (0,7)	6 (2,1)
Trastornos generales		
Astenia	2 (0,7)	4 (1,4)

Reacciones adversas acontecidas a una frecuencia $< 1\%$:

La siguiente lista proporciona información sobre las reacciones adversas comunicadas en el estudio MF 4414 y MF 4434 que acontecieron más frecuentemente con Bondronat 50 mg que con placebo:

Poco frecuentes:

Trastornos hemolinfáticos:	anemia
Trastornos del sistema nervioso:	disgeusia (alteración del gusto); parestesias
Trastornos digestivos:	dolor abdominal, sequedad de boca, úlcera duodenal hemorragia, disfagia, gastritis
Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo:	prurito
Alteraciones renales y urinarias:	azoemia (uremia)
Trastornos generales:	dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar, dolor Sin Otra Especificación
Datos analíticos:	aumento de la hormona paratiroidea en sangre

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha no se han descrito casos de sobredosis con Bondronat comprimidos recubiertos con película.

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. Dado el 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: bifosfonatos, código ATC: M05B A 06

El ácido ibandrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos, que actúa específicamente sobre el hueso. Su efecto selectivo sobre el tejido óseo depende de la elevada afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica, aunque el mecanismo exacto de acción todavía se ignora.

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 ⁴⁵Ca 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 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 estudios 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, de 96 semanas de duración. 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.

Objetivos primarios 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

Objetivos secundarios 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 principal 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

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 corriente). 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 ibandrónico 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 medicamentosas por desplazamiento es improbable.

Metabolismo

No existen evidencias de que el ácido ibandrónico se metabolice en los animales o en la especie humana.

Eliminación

La fracción absorbida del ácido ibandrónico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en ambos sexos.

Raza

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

Pacientes con alteración renal

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de alteración renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina (CLCr). No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con alteración renal leve o moderada (CLCr \geq 30 ml/min). Los sujetos con alteración renal grave (CLCr < 30 ml/min) que recibieron 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal. El aclaramiento total del ácido ibandrónico se redujo hasta 44 ml/min en los sujetos con alteración renal grave. Tras la administración IV de 0,5 mg, el aclaramiento total, renal y extrarrenal se redujo en 67%, 77% y 50%, respectivamente, en los sujetos con alteración renal grave. Sin embargo, la tolerabilidad no disminuyó con el aumento de la exposición. Se recomienda reducir la dosis de los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min) a un comprimido de 50 mg por vía oral, una vez por semana (ver Sección 4.2).

Pacientes con alteraciones hepáticas

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para el aclaramiento del ácido ibandrónico 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 ibandrónico, 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

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).

Niños y adolescentes

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como sucede con otros bifosfonatos, el riñón es el principal órgano afectado por la toxicidad en los estudios con animales. Los efectos tóxicos para los animales sólo se observaron con exposiciones muy superiores a la exposición máxima humana, por lo que su relevancia clínica es insignificante.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

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

Toxicidad sobre la función reproductora:

Las ratas y los conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa y oral no presentaron toxicidad fetal directa ni efectos teratógenos. Los efectos adversos del ácido ibandrónico 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 E171
Talco
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/012/009

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

24 de Octubre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

24 de Noviembre de 2005

11. PRECIOS

Bondronat 50 mg 28 comprimidos: PVL: 244.55 euros, PVP: 289.45 euros. PVP IVA: 301.03 euros

12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto

