

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Bondronat 6 mg/6 ml
Concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa

Ácido ibandronico, sal monosódica, monohidratada.

Composición cuantitativa

Una ampolla con 6 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene 6,75 mg de ácido ibandronico, sal monosódica monohidratada que corresponde a 6 mg de ácido ibandronico.

1 ml de solución contiene 1,125 mg de ácido ibandronico, sal monosódica monohidratada, correspondiente a 1 mg de ácido ibandronico.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

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. .
- El tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis.

4.2 Posología y forma de administración

Bondronat debe ser únicamente utilizado por médicos con experiencia en el tratamiento de la hipercalcemia.

Para administración intravenosa.

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 IV administrados cada 3-4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante 1 hora. Para la perfusión, se debe añadir los contenidos de los viales/ampollas a 500 ml de una solución isotónica de cloruro sódico (o a 500 ml de solución de dextrosa al 5%)

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debería ser rehidratado adecuadamente con cloruro sódico al 0,9 %. Hay que prestar atención tanto a la gravedad de la hipercalcemia como al tipo de

tumor. Por regla 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 constituyen 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 estudios 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:

Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l) = calcio sérico (mmol/l) - [0,02 x albúmina (g/l)] + 0,8

O bien

Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl) = calcio sérico (mg/dl) + 0,8 x [4 - 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 ser reducido 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 debe ser administrado como perfusión intravenosa. Para ello hay que agregar el contenido de las ampollas a 500 ml de solución isotónica de cloruro sódico (ó 500 ml de solución de dextrosa al 5%) y perfundirlo durante dos horas.

Dado que la administración intra-arterial accidental de preparaciones, no expresamente recomendada para este fin, así como la extravasación venosa pueden producir lesiones tisulares, hay que tener especial cuidado en que Bondronat concentrado para solución para perfusión sea administrado por vía intravenosa.

Instrucciones especiales de dosificación:

Pacientes con alteración hepática

No es de esperar que sea necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2)

Pacientes con alteración renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con alteración renal media o moderada donde el aclaramiento de creatinina sea igual o superior a 30 ml/min.

En caso de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, la dosis para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas debe ser reducida a 2 mg cada 3-4 semanas, perfundida durante 1 hora.

Pacientes de edad avanzada No es necesario ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

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

4.3 Contraindicaciones

No debe usarse Bondronat concentrado para solución para perfusión en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de los excipientes.

Debe prestarse especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.

No debe usarse Bondronat concentrado para solución para perfusión en niños debido a la falta de experiencia clínica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los estudios 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 del paciente a nivel individual, se recomienda monitorizar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos en los pacientes tratados con Bondronat.

Dado que no se dispone de datos clínicos, no es posible hacer recomendaciones sobre la dosis a emplear en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

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 no sea adecuada en su dieta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha observado interacción con la co-administración con melfalan/prednisolona en pacientes con mieloma múltiple.

Otros estudios de interacción llevados a cabo en mujeres postmenopáusicas han demostrado la ausencia de cualquier interacción potencial con tamoxifeno o terapia hormonal sustitutiva (estrógenos).

En relación con la disponibilidad del medicamento, no son probables interacciones medicamentosas que sean clínicamente relevantes. El ácido ibandrónico se elimina por secreción renal y no sufre ninguna biotransformación. La vía secretora no parece que incluya ningún sistema conocido de transporte básico o ácido relacionado con la excreción de otros principios activos. Además, el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas P450 hepáticas humanas y tampoco induce el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. La unión a proteínas plasmáticas es baja a concentraciones terapéuticas y, por tanto, es improbable que el ácido ibandrónico desplace a otros principios activos.

Se recomienda tener precaución cuando los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos dado que ambos agentes pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos prolongados. También se debe prestar atención a la posible existencia de hipomagnesemia simultánea.

En estudios clínicos, se ha administrado concomitantemente Bondronat con los medicamentos anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos comúnmente empleados, sin que se dieran interacciones clínicamente aparentes.

4.6 Embarazo y lactancia

No se disponen de datos adecuados sobre el uso de ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

En consecuencia, Bondronat no debe emplearse durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes han mostrado la presencia en la leche de bajos niveles de ácido ibandrónico tras 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 y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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 ($\leq 0,01\%$).

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

El perfil de seguridad de Bondronat se deriva de los ensayos clínicos controlados en la indicación aprobada y tras la administración intravenosa de Bondronat a las dosis recomendadas. El tratamiento fue comúnmente asociado con un aumento de la temperatura corporal. Ocasionalmente, se ha descrito un síndrome pseudogripal con fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o dolor muscular. En la mayoría de los casos no se necesita un tratamiento específico, desapareciendo los síntomas en un par de horas/días.

Tabla 1 Número (porcentaje) de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en tratamiento con Bondronat para la hipercalcemia inducida por tumores

Reacción Adversa		Frecuencia Número (%) (n=352)
Trastornos del metabolismo y nutrición:		
Frecuente:	Hipocalcemia	10 (2.8)
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conectivo:		
Frecuente:	Dolor óseo	6 (1.7)
Poco frecuente:	Mialgia	1 (0.3)
Trastornos generales y condiciones en el Punto de administración:		
Muy frecuente:	Pirexia	39 (11.1)
Poco frecuente:	Enfermedad pseudo-gripal	2 (0.6)
	Escalofríos	1 (0.3)

Nota: Se han agrupado los datos obtenidos con las dosis de 2 mg y 4 mg de ácido ibandronico. Las reacciones se han registrado sin tener en cuenta la determinación de causalidad.

Frecuentemente, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña 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.

Otras reacciones adversas comunicadas a una frecuencia más baja son las siguientes:

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raras: Hipersensibilidad Sin Otra Especificación.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:

Muy raras: Edema angioneurótico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: Broncoespasmos Sin Otra Especificación

La administración de otros bifosfonatos se ha asociado con broncoconstricción en pacientes asmáticos con sensibilidad al ácido acetilsalicílico.

Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas El perfil de seguridad de Bondronat intravenoso en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas se deriva de un ensayo clínico controlado en esta indicación y tras la administración de Bondronat a las dosis recomendadas.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas, provenientes de un ensayo pivotal en fase III (152 pacientes tratados con Bondronat 6 mg), observadas como remota, posible o probablemente relacionadas con la medicación en estudio y que se presentaron comunmente y más frecuentemente en el grupo con tratamiento activo que con el placebo.

Tabla 2 Reacciones adversas relacionadas que se presentan frecuentemente y superiores al placebo en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratados con Bondronat 6 mg i.v.

Reacciones Adversas	Placebo (n = 157) No. (%)	Bondronat 6mg (n = 152) No. (%)
Infecciones e infestaciones:		
Infección Sin Otra especificación	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos endocrinos:		
Alteraciones paratiroides Sin Otra Especificación	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos del sistema nervioso:		
Dolor de cabeza	4 (2.5)	9 (5.9)
Mareos	2 (1.3)	4 (2.6)
Disgeusia (alteración del gusto)	0 (0.0)	2 (1.3)
Trastornos oculares:		
Cataratas	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos cardíacos:		
Bloqueo de rama	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:		
Dolor de garganta	0 (0.0)	3 (2.0)
Trastornos gastrointestinales:		
Diarrea	1 (0.6)	8 (5.3)
Dispepsia	5 (3.2)	6 (3.9)
Vómitos	2 (1.3)	5 (3.3)
Dolor gastrointestinal	2 (1.3)	4 (2.6)
Alteración dental Sin Otra Especificación	0 (0.0)	3 (2.0)
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:		
Alteración cutánea Sin Otra especificación	0 (0.0)	2 (1.3)
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conectivo:		
Mialgia	6 (3.8)	8 (5.3)
Artralgia	1 (0.6)	2 (1.3)
Alteración articular	0 (0.0)	2 (1.3)
Artrosis	0 (0.0)	2 (1.3)

Reacciones Adversas	Placebo (n = 157) No. (%)	Bondronat 6mg (n = 152) No. (%)
Trastornos generales:		
Astenia	8 (5.1)	10 (6.6)
Enfermedad pseudo-gripal	2 (1.3)	8 (5.3)
Edema periférico	2 (1.3)	3 (2.0)
Equimosis	0 (0.0)	2 (1.3)
Sed excesiva	0 (0.0)	2 (1.3)
Investigaciones:		
Aumento de la Gamma-GT	1 (0.6)	4 (2.6)
Aumento de la creatinina	1 (0.6)	3 (2.0)

Los siguientes acontecimientos ocurrieron raramente (un paciente en el grupo de Bondronat): gastroenteritis Sin Otra Especificación, candidiasis oral, vaginitis, neoplasia benigna de piel, anemia Sin Otra Especificación, discrasia sanguínea Sin Otra Especificación, hipofosfatemia, alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva, amnesia, parestesia peribucal, hiperestesia, hipertonia, lesión de la raíz nerviosa Sin Otra Especificación, neuralgia Sin Otra especificación, migraña, alteración cerebrovascular Sin Otra Especificación, parosmia, sordera, alteración cardiovascular Sin Otra Especificación, palpitaciones, isquemia miocárdica, hipertensión, venas varicosas Sin Otra Especificación, linfoedema, edema pulmonar, estridor, gastritis Sin Otra Especificación, quelítis, disfagia, ulceración bucal, colelitiasis, rash Sin Otra Especificación, alopecia, cistitis Sin Otra Especificación, quiste renal Sin Otra Especificación, retención urinaria, dolor pélvico Sin Otra Especificación, dolor en el lugar de inyección, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso, lesiones, hipotermia.

4.9 Sobredosis

Hasta el presente no se tiene experiencia de una intoxicación aguda con Bondronat concentrado para solución para perfusión. Dado que en los estudios preclínicos con altas dosis se observó que el riñón y el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática. La hipocalcemia de relevancia clínica deberá ser corregida mediante la administración i.v. de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonato, Código ATC: M05B A 06

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 todavía no está claro.

El ácido ibandronico previene, in vivo, 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.

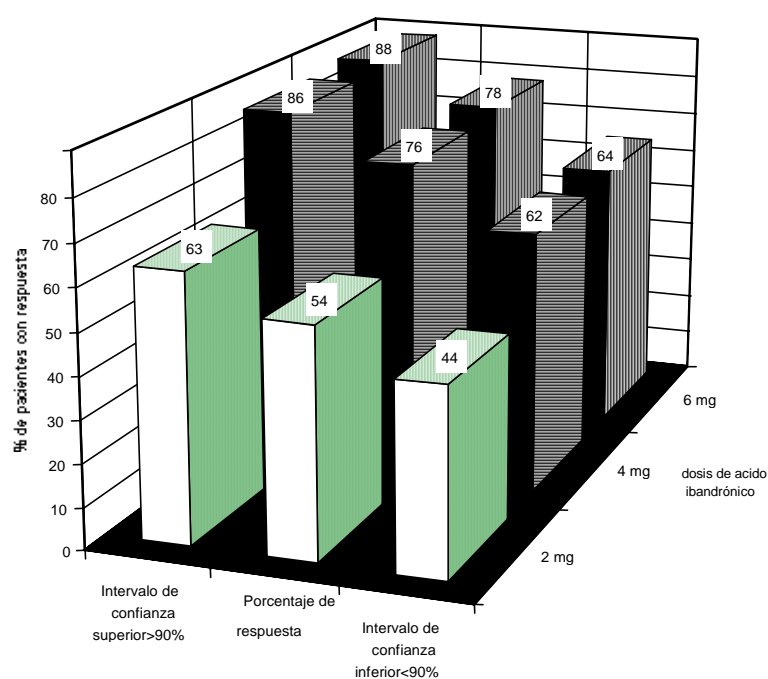
La resorción ósea provocada por la enfermedad maligna se caracteriza por una excesiva resorción ósea que no está equilibrada con la apropiada formación ósea. El ácido ibandronico inhibe selectivamente la

actividad de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea y, por tanto, reduce las complicaciones esqueléticas de la enfermedad maligna.

Estudios clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Los estudios clínicos realizados en hipercalcemia causada por tumores malignos han demostrado 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.



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.

Estudios clínicos en la Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas

Los estudios 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 IV 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.

Objetivos primarios 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 IV 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 IV 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 3.

Tabla 3 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	$p=0.003$

Objetivos secundarios de eficacia

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para el Bondronat 6 mg IV 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 4 se presenta un resumen tabulado de estos resultados secundarios de eficacia.

Tabla 4 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.

Se observó una marcada depresión de los marcadores urinarios de resorción ósea (piridinolina y deoxipiridinolina) en pacientes tratados con Bondronat que fue estadísticamente significativa si se compara frente a placebo.

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.

Metabolismo

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 ibandrónico 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en hombres y mujeres.

Raza

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

Pacientes con alteración renal

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico en pacientes con varios grados de alteración renal está linealmente relacionado con el aclaramiento de creatinina (CLcr). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con alteración renal media o moderada (CLcr ≥ 30 ml/min). Tras la administración IV de 0,5 mg a individuos con alteración renal grave, el aclaramiento total, renal y no renal disminuyó un 67%, 77% y 50%, respectivamente. Sin embargo, no se observó reducción de la tolerabilidad que estuviera asociada a un incremento de exposición del fármaco.

En pacientes con alteración renal grave (CLcr < 30 ml/min) se recomienda reducir la dosis a 2 mg perfundida durante 1 hora cada 3-4 semanas (ver sección 4.2).

Pacientes con alteración hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos con el ácido ibandrónico en pacientes con alteración hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandrónico 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 ibandrónico es aproximadamente un 87% a concentraciones terapéuticas, es improbable que una hipoproteïnemia en enfermedad hepática grave conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática libre.

Pacientes de edad avanzada 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*).

Niños y adolescentes

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como ocurre con otros bifosfonatos, en estudios realizados con animales se ha identificado el riñón como órgano diana primario en cuanto a toxicidad sistémica se refiere. Los efectos tóxicos en animales se han observado sólo con exposiciones superior en exceso con respecto a la exposición humana máxima, lo que indica una relevancia clínica mínima.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

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

Toxicidad reproductora:

No se ha observado ninguna evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa. Las reacciones adversas del ácido ibandronico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son los que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron disminución de los 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 sódico
Ácido acético (99%)
Acetato sódico
Agua para inyección

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 dextrosa al 5%.

6.3 Período de validez

5 años
Tras reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No es necesaria ninguna condición especial de conservación.
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 a 2-8°C, a menos que la reconstitución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Bondronat se presenta en envases con 5 viales (viales de cristal tipo I de 6 ml). El cierre de los viales es un tapón de caucho, que cumple con la Farmacopea Europea.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Solamente para uso único. Únicamente emplear si la solución es transparente y sin partículas.

En la administración parenteral de Bondronat concentrado para solución para perfusión se recomienda utilizar exclusivamente la vía intravenosa.

Como solución de perfusión, usar sólo solución salina isotónica o solución de dextrosa al 5%.

Bondronat concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio.

La solución no utilizada debe desecharse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/012/012

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

31 de Octubre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

24 de Noviembre de 2005

11. PRECIOS

Bondronat 6 mg/6 ml, concentrado para solución para perfusión: PVL:1111 euros, PVP: 1155.90 euros. PVP IVA: 1202.14 euros

12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Uso hospitalario