



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4642

BUENOS AIRES, 08 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009940-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BONDRONAT / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: AMPOLLAS, CONCENTRADO PARA INFUSION I.V. 1mg/1ml - 2mg/2ml y VIAL, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 6mg/6ml, aprobada por Certificado N° 46.384.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

4642

Que a fojas 220 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BONDRONAT / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: AMPOLLAS, CONCENTRADO PARA INFUSION I.V. 1mg/1ml – 2mg/2ml y VIAL, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 6mg/6ml, aprobada por Certificado N° 46.384 y Disposición N° 3546/97, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 44 a 130.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3546/97 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 72 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4642

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.384 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

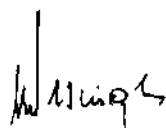
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009940-12-0

DISPOSICION N°

js

4642

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

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4642**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.384 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BONDONAT / ACIDO IBANDRÓNICO,  
Forma farmacéutica y concentración: AMPOLLAS, CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 1mg/1ml - 2mg/2ml y VIAL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 6mg/6ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3546/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005647-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0488/11.-	Prospectos de fs. 44 a 130, corresponde desglosar de fs. 44 a 72.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la  
firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 46.384 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... **08 AGO 2012**, del  
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009940-12-0

DISPOSICIÓN Nº

js

**4642**

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

9  
MFM

41642



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

**Bondronat®**  
**Acido ibandronico**  
**Roche**

**Ampollas de 1 mg/1ml y 2 mg/2 ml: Concentrado para infusión i.v.**  
**Vial de 6 mg/6 ml: Concentrado para solución para perfusión**

Industria Alemana  
Expendio bajo receta

**Composición**

Cada ampolla con 1 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 1 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado), en un excipiente compuesto por cloruro sódico 8,60 mg, ácido acético 0,510 mg, acetato sódico 0,204 mg y agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Cada ampolla con 2 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 2 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado), en un excipiente compuesto por cloruro sódico 17,20 mg, ácido acético 1,02 mg, acetato sódico 0,408 mg y agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

Cada vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 6 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado), en un excipiente compuesto por cloruro sódico 51,60 mg, ácido acético 3,060 mg, acetato sódico 1,224 mg y agua para inyectables c.s.p. 6 ml.

**Acción terapéutica**

Bifosfonato para el tratamiento de las enfermedades óseas. Agente que afecta la estructura ósea y la mineralización.

**Indicaciones**

Bondronat está indicado en adultos para:

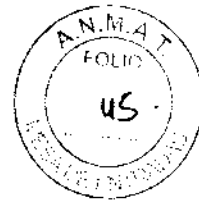
- La prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas.
- El tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 3.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA

MSA

4642



## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: M05B A06.

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonato para el tratamiento de las enfermedades óseas. Agente que afecta la estructura ósea y la mineralización.

### *Propiedades farmacodinámicas*

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bifosfonatos, 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 aún no se ha establecido con claridad.

*In vivo*, el ácido ibandronico previene la destrucción ósea inducida experimentalmente causada por la supresión 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 farmacocinéticos con <sup>45</sup>Ca y mediante la liberación de tetraciclina radioactiva previamente incorporada al hueso.

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

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

### *Ensayos clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores*

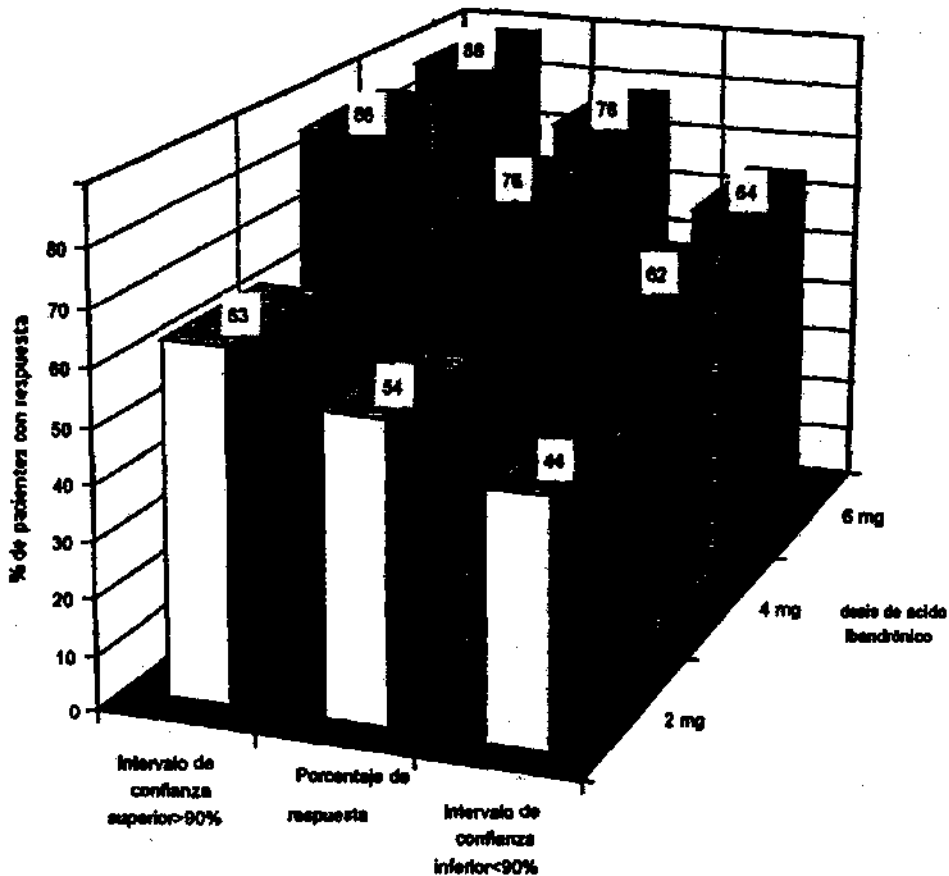
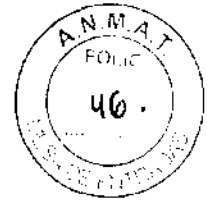
Los estudios clínicos realizados en hipercalcemia causada por tumores malignos han demostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandronico sobre la osteólisis tumoralmente inducida, así como, específicamente, sobre la hipercalcemia inducida por un tumor, se caracteriza por un descenso del calcio sérico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

En las dosis terapéuticas recomendadas 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.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 18.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE  
CO DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4642



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 osteólisis 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 de 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 a continuación.

Mora

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.838.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



4642



### Objetivos primarios de eficacia

El objetivo primario de estos ensayos fue la tasa periódica de morbilidad esquelética (*skeletal morbidity period rate*, SMPR), una variable compuesta que agrupaba los siguientes acontecimientos óseos relacionados (*skeletal related events*, 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 por tiempo y consideró que uno o más eventos que se presentaran en un período único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los efectos 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 Bondronat 6 mg intravenoso sobre el placebo en la reducción de los SREs medidos por la SMPR ajustado por tiempo ( $p = 0,004$ ). El número de SREs fue también significativamente más reducido con Bondronat 6 mg intravenoso y se registró una reducción del 40% del riesgo de SRE frente a placebo (riesgo relativo 0,6,  $p = 0,003$ ). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas).

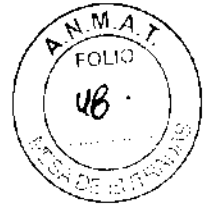
	Todos los eventos óseos relacionados (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valor de p
SMPR (por paciente-año)	1,48	1,19	p = 0,004
Número de eventos (por paciente)	3,64	2,65	p = 0,025
Riesgo relativo de SRE	-	0,60	p = 0,003

MOA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.366.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



### *Objetivos secundarios de eficacia*

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para Bondronat 6 mg intravenoso en comparación con placebo. La reducción de dolor se mantuvo en forma consistente por debajo del valor basal a lo largo del estudio completo y se acompañó de una reducción significativa del empleo de analgésicos. El deterioro de la calidad de vida fue significativamente menor en los pacientes tratados con Bondronat comparados con aquellos que recibieron placebo. En la Tabla 2 se presenta un resumen tabulado de los datos secundarios de eficacia.

**Tabla 2.** 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 el valor 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 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 después de una perfusión de 15 minutos concordó 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 clearance de creatinina menor de 50 ml/minuto no se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos.

### *Pacientes pediátricos*

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

LUIS ALBERTO CRISTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.719  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



### *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*

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En los seres humanos, el volumen de distribución aparente terminal es de por lo menos 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso es de un 40 - 50% de la dosis circulante. En concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas en el plasma humano es de 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 ibandronico se metabolice en animales ni en seres humanos.

### *Eliminación*

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

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

### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

#### *Pacientes pediátricos*

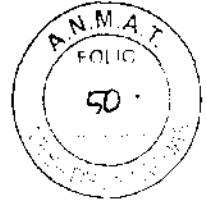
No se dispone de datos sobre el uso de Bondronat en estos grupos de edad.

MIA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.139.789  
DIRECTOR TECNICO

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

4642



Pacientes de edad avanzada

En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, este es el único factor que merece consideración (véase Pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el clearance de creatinina (CLCr). En sujetos con insuficiencia renal grave (clearance medio estimado de creatinina = 21,2 ml/min), la media del ABC<sub>0-24h</sub> 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 ABC<sub>0-24h</sub> en pacientes con alteración renal leve (clearance de creatinina medio estimado = 68,1 ml/minuto) y con alteración renal moderada (clearance de creatinina medio estimado = 41,2 ml/minuto) aumentó un 14% y un 86%, respectivamente, comparado con voluntarios sanos (clearance de creatinina medio estimado = 120 ml/minuto).

La media de la C<sub>max</sub> no aumentó en pacientes con alteración renal leve y en pacientes con alteración renal moderada se incrementó un 12%. 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 en 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 están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos (véase Posología y formas de administración).

Pacientes con insuficiencia hepática

No existen datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña una función significativa en el clearance del ácido ibandrónico, dado que éste no se metaboliza, sino que se elimina por excreción renal y captación ósea. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con alteración hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandrónico es de aproximadamente un 87% en concentraciones terapéuticas, es improbable que la hipoproteinemia en enfermedad hepática grave conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática libre.

Pacientes según su género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico se asemejan en ambos géneros.

Pacientes según su etnia

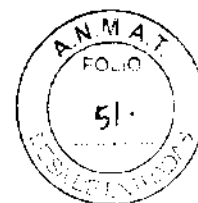
No se dispone de datos sobre diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandrónico por los pacientes asiáticos y caucásicos. Existen muy pocos datos sobre pacientes de origen africano.

MSA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I. 13.336.769  
DIRECTOR TECNICO

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

4642



### ***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 potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos sobre la actividad genética del ácido ibandronico.

### ***Toxicidad para la reproducción***

No se ha registrado ninguna 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 preimplementación 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 1,2mg/kg/día. Las reacciones adversas del ácido ibandronico determinadas en estudios de toxicidad reproductiva en ratas son las 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 de la pelvis renal y de los uréteres), así como anomalías en la dentición en la generación F<sub>1</sub> en ratas.

### **Posología y formas de administración**

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

### ***Posología***

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

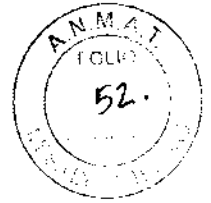
La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg en inyección intravenosa, administrada cada 3 - 4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante por lo menos 15 minutos. Para la perfusión, se debe añadir el contenido de los viales a sólo 100 ml de una solución isotónica de cloruro de sodio o a 100 ml de solución de glucosa al 5%.

Sólo debe emplearse un tiempo de perfusión más breve (es decir, 15 minutos) en pacientes con función renal normal o con una alteración renal leve. No existen datos disponibles que avalen el uso de un tiempo de perfusión más breve en pacientes con clearance de creatinina menor de 50 ml/minuto. Para recomendaciones sobre dosis y administración en este grupo de pacientes, véase *Pacientes con insuficiencia renal*.

MGA  
LUIS ALBERTO CUESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.335.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4642



### 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 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\*  $\geq 3$  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 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 por la siguiente fórmula:

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 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) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o falta de eficacia puede considerarse una repetición del tratamiento.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

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

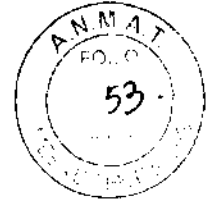
#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la posología.

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 43.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067  
APODERADA

7/16/22



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 (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

**Tabla 3. Recomendaciones posológicas.**

<u>Clearance de creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosis/Tiempo de perfusión<sup>1</sup></u>	<u>Volumen de perfusión<sup>2</sup></u>
<u>&gt; 50 CLCr &lt; 80</u>	<u>6 mg /15 minutos</u>	<u>100 ml</u>
<u>&gt; 30 CLCr &lt; 50</u>	<u>4 mg /1 hora</u>	<u>500 ml</u>
<u>&lt; 30</u>	<u>2 mg /1 hora</u>	<u>500 ml</u>

<sup>1</sup> Administración cada 3-4 semanas

<sup>2</sup> 0.9% de solución de cloruro de sodio o 5% de solución de glucosa.

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

Formas de administración

Por vía intravenosa.

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. Para ello hay que agregar el contenido de los viales a 500 ml de solución isotónica de cloruro sódico (ó 500 ml de solución de dextrosa al 5%) y perfundirlo durante dos horas.

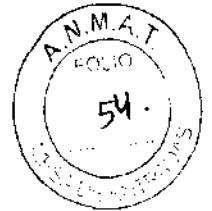
Considerando que tanto la administración intra-arterial accidental de preparaciones no expresamente recomendadas para este fin, como la extravasación venosa pueden producir lesiones tisulares, hay que tener especial precaución en que Bondronat concentrado para solución para perfusión sea administrado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

105

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 10.326.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Debe prestarse especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.
- Hipocalcemia.

### Precauciones y advertencias

#### Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de comenzar el tratamiento con Bondronat para las metástasis óseas, se debe tratar en 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.

#### Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular generalmente asociados con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) en pacientes oncológicos que recibieron un tratamiento que incluía principalmente bifosfonatos de administración intravenosa. La mayoría de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides. También se ha informado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos de administración oral.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal deficiente) antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos deberá considerarse la realización de un examen dental con una odontología preventiva adecuada.

En la medida de lo posible, los pacientes deben evitar procesos dentales invasivos durante el tratamiento. La cirugía dental puede agravar la situación de los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No existen datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica, debe orientar cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación riesgo-beneficio.

LUIS ALBERTO ORTEGA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.739  
DIRECTOR TÉCNICO

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



4642



### **Fracturas atípicas de fémur**

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas con el 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 riesgo/beneficio, 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.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Se reportaron casos de shock/reacción anafiláctica, incluyendo eventos fatales, en pacientes tratados con ácido ibandronico.

Cuando se administra Bondronat por vía intravenosa, deben estar disponibles la atención médica y las medidas de seguimiento. Si ocurre reacción anafiláctica o alguna otra reacción grave de hipersensibilidad/alérgica, inmediatamente discontinuar la infusión e iniciar el tratamiento adecuado.

### **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. Aún 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.

### **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.

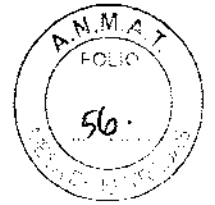
### **Pacientes con insuficiencia cardíaca**

Se debe evitar la hiperhidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 18.139.067  
APODERADA

4642



### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Fertilidad**

No se dispone de 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 elevadas (véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).

#### **Embarazo**

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han demostrado la existencia de toxicidad reproductiva (véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad). 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 en la leche materna humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. Bondronat no debe utilizarse durante la lactancia.

### **Interacciones**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se ha observado interacción con la coadministración 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 con terapia hormonal de sustitución (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 del citocromo P450 hepáticas humanas y tampoco induce el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. La unión a proteínas plasmáticas es baja en concentraciones terapéuticas y, por tanto, es improbable que el ácido ibandrónico desplace a otros principios activos.

MGA

LUIS ALBERTO CRISTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

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

4642



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

En ensayos clínicos, se ha administrado concomitantemente Bondronat con antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos comúnmente empleados, sin que se apreciaran interacciones clínicas.

### Reacciones adversas


Las reacciones adversas se listan por frecuencia, empezando por las más frecuentes y siguiendo la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).


### 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 después de la administración intravenosa de Bondronat en las dosis recomendadas. El tratamiento fue comúnmente asociado con un aumento de la temperatura corporal. Ocasionalmente, se ha notificado un síndrome pseudogripal con fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o dolor muscular. En la mayoría de los casos no se requiere un tratamiento específico, y los síntomas desaparecieron en un par de horas/días.

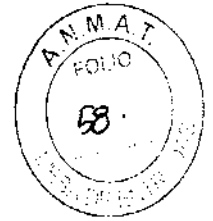
**Tabla 4. Reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en tratamiento con Bondronat para la hipercalcemia inducida por tumores.**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>					<u>Hipersensibilidad</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		<u>Hipocalcemia**</u>			
<u>Trastornos respiratorios. Torácicos y mediastínicos</u>					<u>Broncoespasmos</u>

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.708  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CD DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

4642



**Tabla 4. Reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en tratamiento con Bondronat para la hipercalcemia inducida por tumores. (Continuación).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>					<u>Edema angioneurótico</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		<u>Dolor óseo</u>	<u>Mialgia</u>		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Pirexia</u>		<u>Enfermedad pseudogripal**</u> , <u>escalofríos</u>		

Nota: Se han agrupado los datos obtenidos con las dosis de 2 mg y 4 mg de ácido ibandronico.

\*\* Ver mayor información a continuación.

**Hipocalcemia**

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.

**Enfermedad pseudogripal**

En el síndrome pseudogripal 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 después de un par de horas/días.

**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 después de la administración de Bondronat a las dosis recomendadas.

752

4642



La Tabla 5 enumera las reacciones adversas al medicamento de un ensayo pivotal de fase III (152 pacientes tratados con Bondronat 6 mg), consideradas como remota, posible o probablemente relacionadas con la medicación en estudio.

**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratadas con Bondronat 6 mg intravenoso.**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		<u>Infección</u>	<u>Cistitis, vaginitis, candidiasis oral</u>		
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</u>			<u>Neoplasia benigna de piel</u>		
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			<u>Anemia, discrasia sanguínea</u>		
<u>Trastornos endócrinos</u>		<u>Alteraciones paratiroides</u>			
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			<u>Hipofosfatemia</u>		
<u>Trastornos psiquiátricos</u>			<u>Alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva</u>		

MGA

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.739  
DIRECTOR TÉCNICO

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

642



**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratadas con Bondronat 6 mg intravenoso. (Continuación).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		<u>Dolor de cabeza, mareos, disgeusia (alteración del gusto)</u>	<u>Alteración cerebrovascular, lesión de la raíz nerviosa, amnesia, migrañas, neuralgia, hipertonía, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia</u>		
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Cataratas</u>		<u>Inflamación ocular+**</u>	
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>			<u>Sordera</u>		
<u>Trastornos cardíacos</u>		<u>Bloqueo de rama</u>	<u>Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones</u>		
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Faringitis</u>	<u>Edema pulmonar, estridor</u>		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		<u>Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental</u>	<u>Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, quelitis</u>		

MSA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 12.336.189  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratadas con Bondronat 6 mg intravenoso. (Continuación).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			<u>Colelitiasis</u>		
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Alteración cutánea, equimosis</u>	<u>Rash, alopecia</u>		
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		<u>Artrosis, mialgia, artralgia, alteración articular</u>		<u>Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur+ (reacción adversa de clase de los bifosfonatos)</u>	<u>Osteonecrosis mandibular+**</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			<u>Retención urinaria, quiste renal</u>		
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			<u>Dolor pélvico</u>		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Enfermedad pseudogripal, edema periférico, astenia, sed excesiva</u>			
<u>Exploraciones complementarias</u>		<u>Aumento de la Gamma-GT, aumento de la creatinina</u>	<u>Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso</u>		

4642



**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratadas con Bondronat 6 mg intravenoso. (Continuación).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>			<u>Lesión, dolor en el lugar de la inyección</u>		

\*\* Ver mayor información a continuación.

+ Identificación en la experiencia poscomercialización.

### Osteonecrosis mandibular

Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos casos han sido observados en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, y una higiene bucal pobre (véase Precauciones y advertencias).

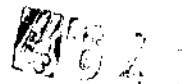
### Inflamación ocular

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.

### Trastornos del sistema inmunológico

Se reportaron casos de shock/reacción anafiláctica, incluyendo eventos fatales, en pacientes tratados con ácido ibandronico (véase Precauciones y advertencias).





### **Sobredosificación**

Hasta el momento 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 tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a toxicidad, se deben controlar la funciones renal y hepática.

La hipocalcemia de relevancia clínica deberá ser corregida mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

### **Observaciones particulares**

#### ***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.

#### **Período de validez**

Ampollas de 1 mg/1ml y 2mg/2 ml: 24 meses. Después de su reconstitución: 24 horas.

Vial de 6 mg/6 ml: 60 meses. Después de su reconstitución: 24 horas.

#### **Precauciones especiales de conservación**

*Ampollas de 1 mg/1ml y 2mg/2 ml:* Conservar a temperatura entre 15° y 25° C.

*Vial de 6 mg/6 ml:* Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Después de la reconstitución, conservar en heladera, a una temperatura entre 2° C y 8° C.

Desde el punto de vista microbiológico, después de reconstituido 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 paciente y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas a 2° C – 8° C, a menos que la reconstitución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

MCA

LUIS ALBERTO PRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Ampollas de <u>1 ml con 1 mg</u>	envases con 1, 3, 5 y 10
Ampollas de <u>2 ml con 2 mg</u>	envases con 1, 3, 5 y 10
Viales de <u>6 ml con 6 mg</u>	envases con 1, 5 y 10

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 46.384.

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

**Por:** Roche Diagnostic GmbH.  
Mannheim, Alemania

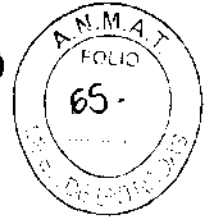
**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas,  
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

*Fecha de la última revisión:* Mayo 2012.  
RI + CDS: 8.0C.

MFA  
  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.339.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### Bondronat

Ampollas de 1 mg/1ml y 2 mg/2 ml - Concentrado para infusión i.v.

Vial de 6 mg/6 ml - Concentrado para solución para perfusión

Acido ibandronico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente.

### **Contenido de la Información para el paciente:**

1. Qué es Bondronat y para qué se utiliza.
2. Antes de recibir Bondronat.
3. Cómo recibir Bondronat.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Bondronat.
6. 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 está indicado en adultos y se le ha recetado si tiene cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos (llamado "metástasis" óseas).

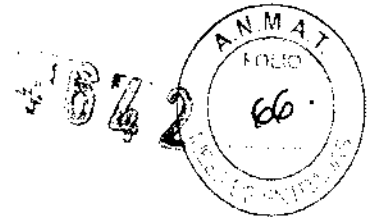
- Le ayuda a prevenir que sus huesos se rompan (fracturas).
- Le ayuda a prevenir otros problemas óseos que pudieran necesitar cirugía o radioterapia.

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.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 43.335.729  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067



## **2. ANTES DE RECIBIR BONDRONAT**

### **No reciba Bondronat**

- Si es alérgico (hipersensible) 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 la sangre.

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

### **Tenga especial cuidado con Bondronat**

- Si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro bifosfonato.
- Si tiene niveles altos o bajos de vitamina D o de cualquier otro mineral.
- Si tiene problemas de riñón.

Si le pasa algo de lo mencionado arriba (o no está seguro), consulte a su médico antes de recibir Bondronat.

Si se va a realizar un tratamiento dental o cirugía o sabe que va a necesitarla en un futuro, comuníquese a su dentista que está en tratamiento con Bondronat.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Uso de otros medicamentos**

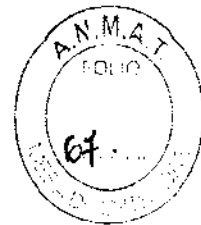
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque Bondronat puede afectar la forma en la que como otros medicamentos funcionan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que Bondronat funciona.

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

100  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.335.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642



### Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

No se sabe si Bondronat afecta a la capacidad para conducir, utilizar máquinas o herramientas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

### Información importante sobre algunos de los componentes de Bondronat

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla/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.
- Se administra mediante perfusión dentro de la vena.

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

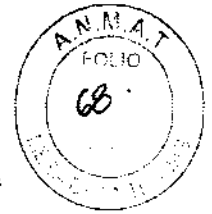
### Cantidad que debe recibir

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) o 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.

4642



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

Pregunte a su médico, si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

#### **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 inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- Erupción, picazón, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica al medicamento.
- Problemas para respirar.
- Dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula.
- Dolor de ojo e inflamación (si es prolongado).

#### **Otros efectos adversos posibles**

**Muy frecuentes** (afecta a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de la temperatura corporal.

**Frecuentes** (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de estómago, indigestión vómitos o diarrea.
- Disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre.
- Alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como la Gamma GT o creatinina.
- Un problema de corazón llamado "bloqueo de rama".
- Síndrome pseudogripal (incluyendo fiebre, escalofríos, dolor de huesos y dolores musculares). Estos síntomas generalmente desaparecen en un par de horas o días.
- Dolor o rigidez muscular.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 43.638.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067  
APODERADA

71672



- Dolor de cabeza, sensación de mareo o de 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 los ojos que se llama "cataratas".
- Alteraciones en la piel.
- Alteraciones dentales.

**Poco frecuentes (afecta a menos de 1 de cada 100 personas):**

- Temblores o estremecimientos.
- Disminución excesiva de la temperatura corporal (hipotermia).
- Una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro que se llama "alteración cerebrovascular".
- 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 ("linfoedema").
- Líquido en los pulmones.
- Problemas de estómago como "gastroenteritis" o "gastritis".
- Cálculos en la vesícula biliar.

*Mor*

LUIS ALBERTO CRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.739  
DIRECTOR TÉCNICO

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

2016 4 2



- Incapacidad de orinar (orina), cistitis.
- 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.
- Ulceras en la boca, labios hinchados ("quelitis"), aftas orales.
- Picazón o cosquilleo alrededor de la boca.
- Dolor en la pelvis, secreción, picazón 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.
- Caída del cabello.
- Dolor o lesión en el lugar de la inyección.
- Pérdida de peso.
- Quiste en el riñón.

Raras (afecta a menos de 1 de cada 1.000 personas):

- Dolor de ojo o inflamación.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



64



**Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas):**

- Una enfermedad en la que el hueso de la boca queda al descubierto y que se llama "osteonecrosis de la mandíbula".

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente, informe a su médico.

## **5. CONSERVACIÓN DE BONDRONAT**

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Ampollas de 1 mg/1ml y 2mg/2 ml: Conservar a temperatura entre 15° y 25° C.  
Vial de 6 mg/6 ml: Conservar a temperatura inferior a 30° C.
- No utilice Bondronat después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Después de la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas, conservada en heladera a una temperatura entre 2° C y 8° C.
- No emplee Bondronat si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

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.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

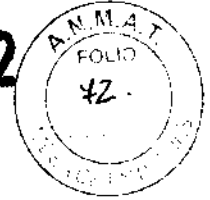
### **Composición de Bondronat**

- El principio activo es ácido ibandronico.
  - Cada ampolla con 1 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 1 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado).
  - Cada ampolla con 2 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 2 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado).

LUIS ALBERTO CRISTO  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.723  
DIRECTOR TÉCNICO

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

4642

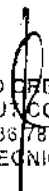



- Cada vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 6 mg de ácido ibandróico (en forma de ibandronato de sodio monohidratado).
- Los demás componentes son: cloruro sódico, ácido acético, acetato sódico y agua para inyectable.

Fecha de la última revisión: Mayo 2012.

RI + CDS: 8.0C.

MA

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

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