



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

**DISPOSICIÓN N° 0179**

**BUENOS AIRES, 07 ENE 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021702-10-8 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 IBANDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg, 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 Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

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.

C/



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

DISPOSICIÓN N° 0179

Que a fojas 87 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 IBANDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg, 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 23 a 34, 35 a 46 y 47 a 58.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3546/97 los prospectos autorizados por las fojas 23 a 34 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

# DISPOSICIÓN N° 0 1 7 9



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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.384 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021702-10-8

DISPOSICION N° 0 1 7 9

js

*W. Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*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°.....**0179**..... 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: BONDROSTAT / ACIDO IBANDRÓNICO,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg.-

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° 0285/08.-	Prospectos de fs. 23 a 34, 35 a 46 y 47 a 58, corresponde desglosar de fs. 23 a 34.-

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



*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 N° 46.384 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 07 ENE 2011.....de .....

Expediente N° 1-0047-0000-021702-10-8

DISPOSICIÓN N° **0 1 7 9**

js

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

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

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

**Comprimidos recubiertos**  
**50 mg**

Expendio bajo receta  
Industria Suiza

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene como principio activo 50 mg de ácido ibandronico (en forma de ibandronato monosódico monohidratado), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 92,75 mg, povidona 5 mg, celulosa microcristalina 30 mg, crospovidona 10 mg, ácido esteárico 4 mg, sílice coloidal anhidra 2 mg, mezcla para recubrimiento\* 8,5 mg y Macrogol 6000: 1,5 mg.

\* Composición: hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%).

**Acción terapéutica**

Bondronat es un bifosfonato que actúa como inhibidor de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos y como modulador del metabolismo óseo.

**Indicaciones**

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.

**Características farmacológicas – Propiedades**

*Grupo farmacoterapéutico:* Bifosfonato. *Código ATC:* M05B A 06.

***Propiedades farmacodinámicas***

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bisfosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su efecto selectivo sobre el tejido óseo depende de la elevada afinidad de los bisfosfonatos por el mineral óseo. Los bisfosfonatos inhiben la actividad osteoclástica, aunque su mecanismo exacto de acción aún no ha sido establecido.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

*In vivo*, el ácido ibandronico previene la destrucción ósea inducida experimentalmente causada por el bloqueo de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena también se ha documentado mediante estudios farmacocinéticos con  $^{45}\text{Ca}$  y mediante la liberación de la 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 resorción excesiva 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 la enfermedad neoplásica.

Los estudios clínicos de los pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han demostrado que la acción inhibitoria del ácido ibandronico sobre la osteólisis paraneoplásica, 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 recubiertos 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 el índice del período 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 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 para 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 placebo (riesgo relativo de 0,62,  $p = 0,003$ ).

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO

La Tabla 1 resume los resultados de eficacia.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama 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 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 2 ofrece un resumen de los datos secundarios de eficacia.

**Tabla 2.** 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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

El ácido ibandrónico se absorbe rápidamente en la zona superior del tubo digestivo después de 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 pura). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual comparado 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 ibandrónico 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 (de por lo menos 6 horas) y guardar ayuno durante por lo menos 30 minutos después de la administración (*véase Posología y formas de administración*).

#### **Distribución**

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une enseguida al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana es de 90 litros, como mínimo, y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima entre el 40-50% de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano se acerca al 87% en 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 ninguna modificación. La fracción no absorbida del ácido ibandrónico se excreta en forma inalterada por las heces.

El intervalo de las vidas medias aparentes observadas es amplio y depende de la dosis y de la sensibilidad analítica pero, por regla general, la vida media terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 60 horas. Sin embargo, los niveles 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 clearance total del ácido ibandrónico es bajo, y los valores medios se sitúan dentro del margen de 84-160 ml/minuto. El clearance renal (aproximadamente 60 ml/minuto en mujeres postmenopáusicas sanas) comprende el 50 al 60% del clearance total y se relaciona con el clearance de creatinina. La diferencia entre el clearance total y el renal se considera una consecuencia de la captación por el hueso.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO

0179



### *Farmacocinética en situaciones clínicas especiales*

#### *Sexo*

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

#### *Raza*

No existen evidencias de diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los asiáticos y las personas de raza blanca en cuanto a la biodisponibilidad del ácido ibandrónico. Sólo se dispone de escasos datos sobre pacientes de origen africano.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El clearance renal del ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona en forma proporcional con el clearance de creatinina ( $CL_{cr}$ ).

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min).

Los pacientes con alteración renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/minuto) que recibieron 10 mg de ácido ibandrónico diarios por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con función renal normal. El clearance total del ácido ibandrónico se redujo hasta 44 ml/minuto en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Después de la administración i.v. de 0,5 mg, el clearance total, renal y extrarrenal se redujo en 67%, 77% y 50%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia 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 ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) a un comprimido de 50 mg por vía oral, una vez por semana (*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 ninguna función importante para el clearance 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 los 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 en forma clínicamente relevante las concentraciones plasmáticas del fármaco libre.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Niños y adolescentes*

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

### *Datos preclínicos sobre seguridad*

Como sucede con otros bisfosfonatos, 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 potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad tampoco revelaron ninguna evidencia de efectos sobre la actividad genética del ácido ibandronico.

### *Toxicidad reproductiva*

Las ratas y los conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa y oral no presentaron toxicidad fetal directa ni efectos teratógenos. Los efectos adversos del ácido ibandronico en los estudios de toxicidad sobre la función reproductora de la rata fueron los esperados para este grupo terapéutico (bisfosfonatos) 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 F<sub>1</sub> de las ratas.

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

La terapia con Bondronat sólo debe iniciarla un médico con experiencia en tratamientos antineoplásicos.

Para uso oral.

### *Adultos*

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 50 mg por día.

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

Dr. C. DANIEL CIRIAC  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



### ***Instrucciones posológicas***

Los comprimidos de Bondronat deben ingerirse después del ayuno nocturno (de por 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 por lo menos 30 minutos después de tomar el comprimido. Durante el tratamiento con Bondronat se podrá ingerir agua pura 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 vertical, ya sea sentado o de pie.
- El paciente no podrá acostarse hasta que hayan transcurrido 60 minutos desde la toma de Bondronat.
- Los comprimidos no se deben masticar ni succionar porque podrían causar úlceras bucofaringeas.
- El agua pura 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 insuficiencia hepática***

No es necesario ajustar la posología (*véase Características farmacológicas/Propiedades*)

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el clearance de creatinina es mayor o igual a 30 ml/minuto. Cuando éste sea inferior a 30 ml/minuto, la dosis recomendada es de 50 mg una vez por semana.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

No es necesario ajustar la posología.

#### ***Niños y adolescentes***

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

### **Contraindicaciones**

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

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



### Precauciones y advertencias

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

Antes de iniciar el tratamiento con Bondronat 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 cuales deberán recibir suplementos de calcio y/o vitamina D si el aporte de éstos en la dieta es insuficiente.

La administración oral de bisfosfonatos se ha asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas y gástricas. Por eso, los pacientes deben prestar especial atención a las instrucciones posológicas (*véase Posología y formas de administración*).

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 AINEs se asocian con irritación gastrointestinal, se recomienda prudencia cuando se administren simultáneamente por vía oral 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 este medicamento.

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.

### *Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias*

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

### *Embarazo y lactancia*

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico en mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado toxicidad sobre la función reproductora (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Se ignora el posible riesgo para la especie humana. Por lo tanto, Bondronat no se debe utilizar durante el embarazo.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



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

## Interacciones

### *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 después de 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 después del ayuno nocturno (de por menos 6 horas) y prolongar luego dicho ayuno durante por lo menos 30 minutos (*véase Posología y formas de administración*).

### *Interacciones medicamentosas*

No se ha observado ninguna interacción después de 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 incremento 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 H<sub>2</sub> 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 P-450 del hígado humano ni induce el sistema del citocromo P-450 del hígado de las ratas.

La unión a las proteínas del plasma es baja en las concentraciones terapéuticas, por lo que parece improbable que el ácido ibandrónico desplace a otros principios activos.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

Se recomienda precaución cuando se administren bisfosfonatos con aminoglucósidos, ya que ambos agentes 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 medicamentos antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos comúnmente utilizados sin que se apreciaran interacciones clínicas.

### Reacciones adversas

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

Según la base de datos provenientes de los dos ensayos piloto de 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 agrupan 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 3 enumera las reacciones adversas frecuentes observadas en los ensayos de Fase III. Se excluyen aquellas cuya frecuencia resultó igual entre los grupos de tratamiento activo y placebo o cuya frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 3.** Reacciones adversas relacionadas, notificadas frecuentemente y superiores a la grupo 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° (%)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales:</b> Hipocalcemia	14 (5,1)	27 (9,4)
<b>Trastornos gastrointestinales:</b> Dispepsia Náuseas Dolor abdominal sin otra especificación Esofagitis	13 (4,7) 4 (1,4) 2 (0,7) 2 (0,7)	20 (7,0) 10 (3,5) 6 (2,1) 6 (2,1)
<b>Trastornos generales:</b> Astenia	2 (0,7)	4 (1,4)

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### ***Reacciones adversas acontecidas con una frecuencia menor del 1%***

La siguiente lista proporciona información sobre las reacciones adversas comunicadas en el estudio MF4414 y MF4434 que acontecieron más frecuentemente con Bondronat 50 mg que con placebo:

#### **Poco frecuentes:**

<b>Trastornos hemolinfáticos:</b>	Anemia
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Disgeusia (alteración del gusto); parestesias
<b>Trastornos digestivos:</b>	Dolor abdominal, sequedad de boca, úlcera duodenal, hemorragia, disfagia, gastritis
<b>Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	Prurito
<b>Alteraciones renales y urinarias:</b>	Azoemia (uremia)
<b>Trastornos generales:</b>	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar, dolor sin otra especificación
<b>Datos de laboratorio:</b>	Aumento de la hormona paratiroidea en sangre

### **Poscomercialización**

#### **Trastornos oculares**

Eventos de inflamación ocular, como uveitis, episcleritis y escleritis, han sido reportados con bisfosfonatos, incluido el ácido ibandrónico. En algunos casos, estos eventos no fueron resueltos hasta que el bisfosfonato fue discontinuado.

### **Sobredosificación**

Hasta la fecha no se han descripto casos de sobredosis con Bondronat comprimidos recubiertos

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 estomacales, 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 vertical.

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. A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

0179



**Blister:** Conservar a temperatura inferior a 30° C.

**Frasco:** Conservar a temperatura inferior a 30° C. Mantener el envase perfectamente cerrado.

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

Comprimidos recubiertos de 50 mg envases con 28 y 84

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 46384.

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

**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: noviembre 2010.  
CDS: 7.0S.

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

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO