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

DISPOSICIÓN Nº 0488

BUENOS AIRES, 21 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021701-10-4 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 /Ácido Ibandrónico, Forma farmacéutica y concentración: inyectable 1mg/1ml, 2mg/2ml y 6mg/6ml, aprobada por Certificado Nº 46384.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

Que a fojas 116 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 / Ácido Ibandrónico, Forma farmacéutica y concentración: inyectable 1mg/1ml, 2mg/2ml y 6mg/6ml, aprobada por Certificado Nº 46384 y Disposición Nº 3546/97, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I, cuyos textos constan de fojas 28 a 45, 46 a 63, 64 a 81.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3546/97 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 45, 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 Nº 0488

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46384 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 Nº 1-0047-0000-021701-10-4

DISPOSICION Nº 0488

Cfp.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 Nº 0488 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46384 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: Bondronat / Ácido Ibandrónico, Forma farmacéutica y concentración: inyectable 1mg/1ml, 2mg/2ml y 6mg/6ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 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.28 a 45, 46 a 63, 64 a 81, corresponde desglosar de fs.28 a 45.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

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

PRODUCTO ROCHE S.A.Q e I, Titular del Certificado de Autorización Nº 46384 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 21 ENE 2011 del mes de.....de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021701-10-4

DISPOSICIÓN Nº 0488

Cfp.

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

0488

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

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

Bondronat®
Acido ibandrónico
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**

Expendio bajo receta
Industria Alemana

Composición

Cada ampolla con 1 ml de concentrado para solución para perfusión (solución incolora, transparente) contiene como principio activo 1 mg de acido ibandrónico (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 acido ibandrónico (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 acido ibandrónico (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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

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

El ácido ibandrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo.

Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto aún no se ha establecido con claridad.

El ácido ibandrónico previene, *in vivo,* la destrucción ósea inducida experimentalmente por la supresión de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena se ha demostrado también mediante estudios farmacocinéticos con ^{45}Ca y mediante la liberación de tetraciclina radioactiva previamente incorporada al esqueleto.

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

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

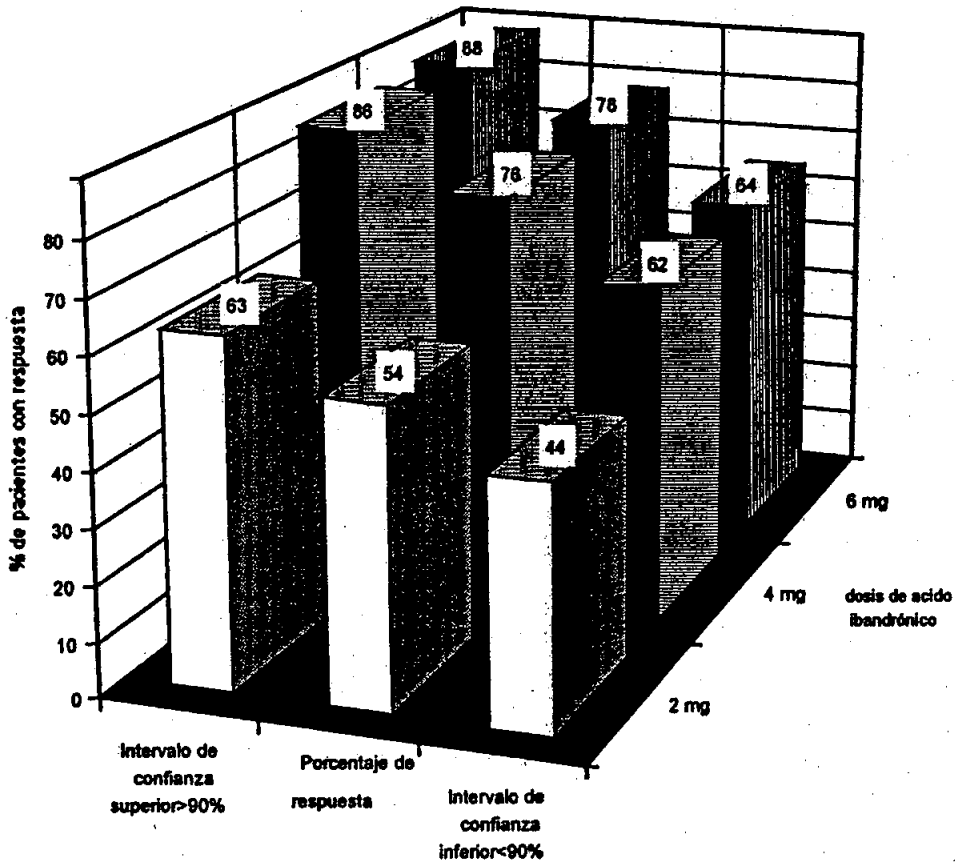
Estudios clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Los estudios clínicos realizados en hipercalcemia causada por tumores malignos han demostrado que el efecto inhibidor del ácido ibandrónico 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 ≥3,0 mmol/l después de una adecuada rehidratación.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS



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

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

Los estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han demostrado que existe un efecto inhibidor 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 i.v. se evaluó en un ensayo de Fase II aleatorizado controlado con placebo, con una duración de 96 semanas. Las pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas radiológicamente confirmadas, fueron distribuidas al azar para recibir placebo (158 pacientes) o 6 mg de Bondronat (154 pacientes. Los resultados de este ensayo se resumen más adelante.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

Objetivos primarios de eficacia

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

- Radioterapia ósea para el tratamiento de fracturas declaradas o próximas a producirse.
- Cirugía ósea para el tratamiento de fracturas.
- Fracturas vertebrales.
- Fracturas no vertebrales.

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más eventos que se presentaran en un 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 i.v. sobre el placebo en la reducción de los SREs medidos por el SMPR ajustado por tiempo (p = 0,004). El número de SREs fue también significativamente más reducido con Bondronat 6 mg i.v. 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 esqueléticos relacionados (SREs)		
	Placebo n = 158	**Bondronat 6 mg n = 154**	**Valor de p**
SMPR (por paciente-año)	1,48	1,19	P = 0,004
Número de eventos (por paciente)	3,64	2,65	P = 0,025
Riesgo relativo de SRE	-	0,60	P = 0,003

Objetivos secundarios de eficacia

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para Bondronat 6 mg i.v. 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 de los datos secundarios de eficacia.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

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 ibandrónico 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.

Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico 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 ibandrónico se metabolice en animales ni en seres humanos.

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

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

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 ibandrónico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

El clearance total del ácido ibandrónico 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

Sexo

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

Raza

No existen evidencias de diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre asiáticos y pacientes de raza blanca en cuanto a la disponibilidad del ácido ibandrónico. Solamente se dispone de escasos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con alteración renal

El clearance renal del ácido ibandrónico en pacientes con varios grados de insuficiencia renal está proporcionalmente relacionado con el clearance de creatinina (CL_{cr}).

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_{0-24}, 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_{max} no aumentó en pacientes con alteración renal leve y en pacientes con alteración renal moderada se incremenó un 12%. No existe evidencia de que un aumento en la exposición al ácido ibandrónico se relacione con una disminución en la tolerabilidad. Sin embargo, se recomienda un ajuste de dosis o del tiempo de perfusión en pacientes tratados para la prevención de acontecimientos óseos con cáncer de mama y metástasis óseas *(véase Posología y formas de administración).*

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Pacientes con alteración hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos con el ácido ibandrónico en este tipo de pacientes. 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 de las hepatopatías graves conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática del fármaco libre.

Pacientes de edad avanzada

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

Niños y adolescentes

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Unicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, por lo que su relevancia clínica es insignificante. Como ocurre con otros bifosfonatos, se ha identificado al 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 ibandrónico.

Toxicidad reproductiva

No se ha registrado ninguna evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa. Las reacciones adversas del ácido ibandrónico determinadas en estudios de toxicidad reproductiva en ratas son los que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron disminución de los lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia), incremento en modificaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres), así como anomalías en la dentición en la generación F_1 en ratas.

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

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

A.N.M.A. FOLIO 35 MESA

Posología y formas de administración

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

Para administración intravenosa.

Para un solo uso. Unicamente se debe emplear si la solución es transparente y sin partículas.

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

La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg inyección i.v. 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 hay 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, consultar el tema *"Pacientes con alteración renal"*.

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con cloruro sódico al 0,9%. Hay que prestar atención tanto a la gravedad de la hipercalcemia como al tipo de tumor. Por regla general, los pacientes con metástasis óseas osteolíticas requieren dosis más bajas que los pacientes con hipercalcemia del tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥3 mmol/l o ≥12 mg/dl) 4 mg constituyen una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima empleada en estudios clínicos fue de 6 mg, pero esta dosis no aporta beneficio adicional en términos de eficacia.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

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.

Bondronat, concentrado para solución para perfusión, debe ser administrado como perfusión intravenosa. Para ello hay que agregar el contenido de las ampollas a 500 ml de solución isotónica de cloruro sódico (ó 500 ml de solución de dextrosa al 5%) y perfundirlo durante dos horas.

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

Instrucciones posológicas especiales

Pacientes con alteración hepática

No se requiere ajuste de dosis *(véase Características farmacológicas – Propiedades).*

Pacientes con alteración renal

No existe evidencia de que un aumento en la exposición al ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de alteración renal se relacione con una disminución en la tolerabilidad. Sin embargo, para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas se deben seguir las recomendaciones indicadas en Tabla 3.

Tabla 3.

Clearance de creatinina (ml/min.)	Dosis/Tiempo de perfusión[1]	Volumen de perfusión[2]
≥50	6 mg/15 minutos	100 ml
30 ≤CLcr < 50	6 mg/1 hora	500 ml
< 30	2 mg/1 hora	500 ml

[1] Administración cada 3-4 semanas
[2] 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 CL_{cr} menor de 50 ml/minuto.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajuste de dosis.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

Niños y adolescentes

Bondronat no está recomendado en pacientes menores de 18 años, debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Debe prestarse especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.
- No debe emplearse Bondronat en niños.

Precauciones y advertencias

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

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

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

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

Se ha 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 recibía 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.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO 10
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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 hay 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Embarazo y lactancia

No se disponen de datos adecuados sobre el uso de ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad)*. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

En consecuencia, Bondronat no debe emplearse durante el embarazo.

Se ignora si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes han mostrado la presencia en la leche de bajos niveles de ácido ibandrónico después de su administración intravenosa. Bondronat no debe utilizarse durante la lactancia.

Interacciones

Bondronat no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

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 P-450 hepáticas humanas y tampoco induce el sistema del citocromo P-450 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 principos activos.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se agrupan según la siguiente convención: muy frecuentes (≥10%), frecuentes (≥1% y < 10%), poco frecuentes (≥0,1% y < 1%), raras (≥0,01% y < 0,1%) y muy raras (≤ 0,01%).

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

El perfil de seguridad de Bondronat se deriva de los ensayos clínicos controlados en la indicación aprobada y 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 descripto 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 desaparecen en un par de horas/días. La Tabla 4 enumera las reacciones adversas reunidas en los ensayos clínicos (con independencia de la relación de causalidad)

Tabla 4. Número (porcentaje) de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en tratamiento con Bondronat para la hipercalcemia inducida por tumores.

Reacción Adversa - Frecuencia	**Número (%) (n = 352)**
Trastornos del metabolismo y nutrición:	
Frecuente:	Hipocalcemia: 10 (2,8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	
Frecuente:	Dolor óseo : 6 (1,7)
Poco frecuente:	Mialgia 1 (0,3)
Trastornos generales:	
Muy frecuente:	Pirexia: 39 (11,1)
Poco frecuente:	Enfermedad pseudo-gripal:2 (0,6%)
	Escalofríos: 1 (0,3%)

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 14.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

Otras reacciones adversas comunicadas con una frecuencia menor son las siguientes

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raras: Hipersensibilidad

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:

Muy raras: Edema angioneurótico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: Broncospasmo

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

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

El perfil de seguridad de Bondronat intravenoso en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas se deriva de un ensayo clínico controlado en esta indicación y después de la administración de Bondronat a las dosis recomendadas. La Tabla 5 enumera las reacciones adversas, provenientes de un ensayo piloto de Fase III (152 pacientes tratados con Bondronat 6 mg), consideradas como remota, posible o probablemente relacionadas con la medicación en estudio y que se presentaron comúnmente y con mayor frecuencia en el grupo con tratamiento activo que con el placebo.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADA

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas que se presentan con mayor frecuencia que en el grupo placebo en pacientes con metástasis óseas provocadas por cáncer de mama y tratados con Bondronat 6 mg i.v.

Reacciones adversas	**Placebo (n = 157) N° (%)**	**Bondronat 6 mg (n = 152) N° (%)**
Infecciones e infestaciones		
Infección	1 (0,6)	2 (1,3)
Trastornos endócrinos		
Alteraciones paratiroideas	1 (0,6)	2 (1,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	4 (2,5)	9 (5,9)
Mareos	2 (1,3)	4 (2,6)
Disgeusia (alteración del gusto)	0 (0,0)	2 (1,3)
Trastornos oculares		
Cataratas	1 (0,6)	2 (1,3)
Trastornos cardíacos		
Bloqueo de rama	1 (0,6)	2 (1,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor de garganta	0 (0,0)	3 (2,0)
Trastornos gastrointestinales:		
Diarrea	1 (0,6)	8 (5,3)
Dispepsia	5 (3,2)	6 (3,9)
Vomitos	2 (1,3)	5 (3,3)
Dolor gastrointestinal	2 (1,3)	4 (2,6)
Alteración dental	0 (0,0)	3 (2,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		
Alteración cutánea	0 (0,0)	2 (1,3)
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conectivo		
Mialgia	6 (3,8)	8 (5,3)
Artralgia	1 (0,6)	2 (1,3)
Alteración articular	0 (0,0)	2 (1,3)
Artrosis	0 (0,0)	2 (1,3)

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 495 MES DE

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas que se presentan con mayor frecuencia que en el grupo placebo en pacientes con metástasis óseas provocadas por cáncer de mama y tratados con Bondronat 6 mg i.v. (Continuación).

Reacciones adversas	**Placebo (n = 157) N° (%)**	**Bondronat 6 mg (n = 152) N° (%)**
Trastornos generales		
Astenia	8 (5,1)	10 (6,6)
Enfermedad pseudo-gripal	2 (1,3)	8 (5,3)
Edema periférico	2 (1,3)	3 (2,0)
Equimosis	0 (0,0)	2 (1,3)
Sed excesiva	0 (0,0)	2 (1,3)
Exploraciones complementarias		
Aumento de la Gamma-GT	1 (0,6)	4 (2,6)
Aumento de la creatinina	1 (0,6)	3 (2,0)

Otras reacciones adversas notificadas con una frecuencia menor son las siguientes:

Poco frecuentes:

Infecciones e infestaciones: Cistitis, vaginitis, candidiasis oral.

Neoplasias benignas, malignas (incluyendo quistes y pólipos): Neoplasia benigna de piel.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Anemia, discrasia sanguínea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipofosfatemia.

Trastornos psiquiátricos: Alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva.

Trastornos del sistema nervioso: Alteración cerebrovascular, lesión de la raíz nerviosa, amnesia, migrañas, neuralgia, hipertonía, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia.

Trastornos del oído y del laberinto: Sordera.

Trastornos cardíacos: Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones.

Trastornos vasculares: Hipertensión, linfedema, venas varicosas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, estridor.

Trastornos gastrointestinales: Gastroenteritis, disfagia, gastritis, ulceración bucal, queilitis.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

Trastornos hepatobiliares: Colelitiasis.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*Rash, alopecia.

Trastornos renales y urinarios: Retención urinaria, quiste renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Dolor pélvico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Hipotermia.

Exploraciones complementarias: Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Lesión, dolor en el lugar de la inyección.

Se ha notificado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también se han observado casos en pacientes tratados por osteoporosis. La osteonecrosis mandibular generalmente se asocia 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 deficiente *(véase Precauciones y advertencias).*

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACEUTICA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

Advertencias especiales

Incompatibilidades

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

Bondronat no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

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 – 8° C.

Desde el punto de vista microbiológico, después de reconstituído 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.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

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

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

La solución no utilizada debe desecharse.

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACEUTICA

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

0488

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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: noviembre 2010.
CDS: 7.0S.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACEUTICA

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