

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

*Medicamento con autorización anulada*

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondenza 150 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 162,75 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 154,6 mg de lactosa anhidra).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con forma oblonga, marcados con la inscripción "BNVA" en una cara y "150" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido con cubierta pelicular de 150 mg una vez al mes. El comprimido debe tomarse preferiblemente el mismo día de cada mes.

Bondenza debe tomarse después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día (ver sección 4.5) o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de Bondenza 150 mg, la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que les queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis. Después las pacientes deberán volver a tomar su dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento.

Si les quedaran de 1 a 7 días para la administración de la siguiente dosis, las pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida.

Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

Si el aporte dietético es insuficiente (ver secciones 4.4 y 4.5), las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los

beneficios y riesgos potenciales de Bondenza para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se recomienda el uso de Bondenza en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (ver sección 4.4 y sección 5.2).

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual de 30 ml/min.

##### *Pacientes con alteraciones de la función hepática*

No se precisa ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

##### *Población pediátrica*

No hay un uso relevante de Bondenza en niños menores de 18 años. Bondenza no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y sección 5.2).

#### Forma de administración

Por vía oral.

- Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua (de 180 a 240 ml) mientras la paciente está sentada o de pie. No se debe utilizar agua con una alta concentración de calcio. Si hay duda en cuanto a los niveles de calcio potencialmente altos en el agua del grifo (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con bajo contenido mineral.
- Las pacientes no se podrán tumbar hasta 1 hora después de tomar Bondenza. El agua es la única bebida que se puede administrar con Bondenza.
- Los comprimidos no se deben masticar ni chupar debido al peligro potencial de úlceras bucofaringeas.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipocalcemia
- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia
- Imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con Bondenza, hay que corregir la hipocalcemia; así como deben tratarse de manera adecuada otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. El aporte suficiente de calcio y vitamina D es esencial para todas las pacientes.

##### Irritación gastrointestinal

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, Bondenza debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo (ej. Esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de experiencias adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen

con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Los médicos han de estar atentos a cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica y los pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con Bondenza y acudir al médico si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

Aunque en los ensayos clínicos controlados no se ha observado incremento del riesgo, tras la comercialización, se han notificado casos de úlceras gástricas y duodenales con el uso de los bifosfonatos por vía oral, algunos graves y con complicaciones.

Como tanto los Antiinflamatorios No Esteroideos como los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

#### Osteonecrosis mandibular

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

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

#### Fracturas atípicas de fémur

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

#### Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bondenza en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 5.2.).

### Intolerancia a la galactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Interacción entre el Medicamento-y los Alimentos* La biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), pueden interferir en la absorción de Bondenza, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Bondenza y su mantenimiento durante una hora después (ver sección 4.2).

### *Interacciones con otros medicamentos*

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandrónico se excreta sólo por vía renal y no se biotransforma.

### Suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes

Es muy probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) dificulten la absorción de Bondenza. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar Bondenza.

### Ácido acetilsalicílico y AINES

En un ensayo a dos años llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior tras la administración conjunta con ácido acetilsalicílico o AINES, fue similar en tratamientos con una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico y Bondenza 150 mg dosis mensual, tras uno y dos años.

### Bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones

De las 1500 pacientes incluidas en el ensayo BM 16549 en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, un 14 % y un 18 % de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H<sub>2</sub>) o inhibidores de la bomba de protones tras uno y dos años, respectivamente. Dentro de este grupo de pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior fue similar, independientemente de si habían recibido Bondenza 150 mg una vez al mes o diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas en un 20 %, probablemente por el descenso de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento se encuentra dentro del intervalo normal de variación en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, no es necesario un ajuste de la dosis de Bondenza cuando se administre con antagonistas H<sub>2</sub> o con otros principios activos que aumente el pH del estómago.

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

### Embarazo

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para la especie humana. No se debe utilizar Bondenza durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta con la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa.

Se desaconseja el uso de Bondenza durante la lactancia.

### Fertilidad

No hay 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 altas (ver sección 5.3).

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

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Bondenza no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Bondenza procede de los ensayos clínicos controlados y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron artralgia y síntomas seudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (por favor ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una visión general de reacciones adversas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó en 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; procediendo la gran mayoría de los pacientes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411).

En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de Bondenza 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 22,7 % y un 25,0 % para Bondenza 150 mg dosis mensual, tras uno y dos años respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III BM16549, MF4411 y en la experiencia post-comercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron Bondenza 150 mg una vez al mes o 2,5 mg de ácido ibandrónico diariamente.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia MedDRA. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/schock anafiláctico *†
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular**	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Edema facial, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur†)	Osteonecrosis mandibular**†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*	Fatiga		

\*Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Reacciones adversas gastrointestinales

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y las pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con Bondenza 150 mg dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

#### Enfermedad seudogripal

El síndrome seudogripal incluye los acontecimientos ocurridos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

### 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 (ver sección 4.4).

### Inflamación ocular

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, episcleritis y escleritis con el tratamiento con ácido ibandróico. En algunos casos estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento con ácido ibandróico.

### Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandróico intravenoso.

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de Bondenza. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos que se fijen a Bondenza y aplicar un tratamiento sintomático de las posibles reacciones adversas. Dado el riesgo de irritación esofágica, no conviene inducir el vómito y la paciente deberá permanecer totalmente erguida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

#### *Mecanismo de acción*

El ácido ibandróico es un bifosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandróico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

#### *Efectos farmacodinámicos*

La acción farmacodinámica del ácido ibandróico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones *in vivo*, el ácido ibandróico evita la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de hueso endógeno en las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados.

En los modelos con animales se ha confirmado que el ácido ibandróico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. No se han detectado indicios de mineralización anómala en las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración diaria y la administración duradera e intermitente (con intervalos largos sin tratamiento) a ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso en dosis superiores a las dosis farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallaban dentro del intervalo tóxico). En humanos, la eficacia de la

administración diaria y de la intermitente con un intervalo libre de dosis de ácido ibandrónico entre 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandrónico demostró tener eficacia antifractura.

En modelos animales, el ácido ibandrónico ocasionó alteraciones bioquímicas indicativas de una inhibición de la resorción ósea proporcional a la dosis, incluida la supresión de los marcadores bioquímicos urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y los N-telopéptidos entrecruzados del colágeno de tipo I (NTX)).

En un estudio de bioequivalencia de fase 1 realizado en 72 mujeres posmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, se observó una inhibición de los telopéptidos carboxiterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (CTX) a las 24 horas de la administración (inhibición media del 28 %), con una inhibición media máxima (69 %) observada a los 6 días después de la administración. En la tercera y cuarta dosis, la inhibición media máxima a los 6 días de la administración de la dosis fue del 74 % con una reducción de la inhibición media de un 56 % observado a los 28 días siguientes de la administración de la cuarta dosis. Dejando de administrar dosis posteriores, se produce una pérdida de la supresión de los marcadores bioquímicos de la resorción ósea.

#### *Eficacia clínica*

Para identificar a las mujeres con un riesgo elevado de sufrir fracturas deben considerarse factores de riesgo independientes, tales como, baja densidad de masa ósea (DMO), edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal.

#### Bondenza 150 mg, dosis mensual

##### Densidad mineral ósea (DMO)

En un ensayo a dos años multicéntrico, doble ciego realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), Bondenza 150 mg administrado una vez al mes ha demostrado ser igual de eficaz aumentando la DMO que 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE).

Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 2).

Tabla 2: Cambios relativos medios en el valor de referencia de la DMO de columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter tras un año (análisis fundamental) y dos años de tratamiento (Por Protocolo Poblacional) en el ensayo BM 16549.

	Datos a un año del ensayo BM 16549		Datos a dos años del ensayo BM 16549	
	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=318)	Bondenza 150 mg dosis mensual (N=320)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=294)	Bondenza 150 mg dosis mensual (N=291)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]				
Columna lumbar L2-L4 DMO	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Cadera Completa DMO	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Cuello femoral DMO	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trocánter BMO	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Además, según el análisis prospectivo a un año ( $p=0,002$ ) y a dos años  $p<0,001$ , Bondenza 150 mg, dosis mensual demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en incrementos de la DMO lumbar.

A un año (análisis fundamental), el 91,3 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bondenza 150 mg fueron respondedores (aquellos que mantuvieron o aumentaron el valor de DMO lumbar sobre los valores de referencia), frente al 84 % de pacientes respondedores que recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico ( $p=0,005$ ). A dos años, el 93,5 % y 86,4 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bondenza 150 mg o la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico respectivamente, fueron respondedores.

A un año, en cadera completa, el 90 % ( $p<0,001$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bondenza 150 mg y el 76,7 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico presentaron una DMO por encima o igual a los valores de referencia. A dos años el 93,4 % ( $p<0,001$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bondenza 150 mg y el 78,4 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico presentaban una DMO por encima o igual a los valores de referencia.

Si tenemos en cuenta un criterio más estricto que combina ambos valores de DMO (columna lumbar y cadera completa) encontramos que resultan respondedores, a un año, un 83,9 % ( $p<0,001$ ) y un 65,7 % de las pacientes que reciben la dosis mensual de Bondenza 150 mg y de las pacientes que reciben la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico, respectivamente. A dos años, un 87,1 % ( $p<0,001$ ) y un 70,5 % de los pacientes cumplen con este criterio en los brazos de dosis mensual de 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

#### Marcadores bioquímicos del recambio óseo

En todos los tiempos de medida se han observado reducciones clínicamente significativas de los niveles de CTX en suero, es decir, a los 3, 6, 12 y 24 meses. Tras un año (análisis fundamental) la mediana de los cambios relativos con respecto a los valores de referencia fue de -76 % para la dosis mensual de Bondenza 150 mg y de -67 % para la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico. A dos años la mediana de los cambios relativos fue de -68 % y -62 % en los brazos de dosis mensual de 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

A un año el 83,5 % ( $p=0,006$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bondenza 150 mg y el 73,9 % de las pacientes que recibieron diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico, resultaron respondedores (definido como un descenso  $\geq 50$  % del valor de referencia). A dos años 78,7 % ( $p=0,002$ ) y 65,6 % de las pacientes resultaron respondedores para la dosis mensual de 150 mg y la dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

Según los resultados del ensayo BM 16549 se espera que la dosis mensual de Bondenza 150 mg sea igual de efectiva en la prevención de fracturas que la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

#### Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico

En el primer ensayo a 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF 4411) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométricas) y clínicas (tabla 3). En este ensayo se evaluó el ácido ibandrónico en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como búsqueda de dosis. El ácido ibandrónico se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis). En este ensayo se reclutó a mujeres de 55 a 80 años, que llevaban, por lo menos, 5 años desde la menopausia y mostraban una DMO de 2 a 5 DE por debajo de la media premenopáusica (T-score) de, al menos, una vértebra lumbar [L1-L4] y que habían sufrido de una a cuatro fracturas vertebrales prevalentes. Todas las pacientes recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. Se evaluó la eficacia entre 2.928 pacientes.

La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se redujo de forma estadística y clínicamente significativa con la pauta de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente. Esta pauta redujo la aparición de nuevas fracturas vertebrales radiológicas en un 62 % ( $p=0,0001$ ) durante los tres años

del ensayo. La reducción del riesgo relativo alcanzó el 61 % al cabo de 2 años ( $p=0,0006$ ) de tratamiento. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas después de 1 año de tratamiento ( $p=0,056$ ). El efecto profiláctico de las fracturas se mantuvo durante todo el ensayo. No se hallaron indicios de que el efecto se disipara con el tiempo.

La incidencia de fracturas vertebrales clínicas también se redujo en un 49 % ( $p=0,011$ ). El fuerte efecto sobre las fracturas vertebrales quedó reflejado, asimismo, en una reducción estadísticamente significativa de la pérdida de talla, en comparación con el placebo ( $p<0,0001$ ).

Tabla 3: resultados del ensayo MF 4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95 %)

	Placebo (N=974)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=977)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		62 % (40,9 , 75,1)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	9,56 % (7,5 , 11,7)	4,68 % (3,2 , 6,2)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		49 % (14,03 , 69,49)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	5,33 % (3,73 , 6,92)	2,77 % (1,61 , 3,89)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,26 % (0,8 , 1,7)	6,54 % (6,1 , 7,0)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,69 % (-1,0 , -0,4)	3,36 % (3,0 , 3,7)

El efecto del tratamiento con ácido ibandronico fue evaluado en un análisis de subpoblación de pacientes que tenían el valor lumbar basal DMO T-score por debajo de  $-2,5$  la reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerado consistente con lo visto para la población global.

Tabla 4: Resultado del ensayo MF 4411 de fractura a los 3 años (% IC 95 % ) para pacientes con valor lumbar basal DMO T-score por debajo de  $-2,5$

	Placebo (N=587)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=575)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		59 % (34,5 , 74,3)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	12,54 % (9,53 , 15,55)	5,36 % (3,31 , 7,41)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		50 % (9,49 , 71,91)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	6,97 % (4,67 , 9,27)	3,57 % (1,89 , 5,24)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,13 % (0,6 , 1,7)	7,01 % (6,5 , 7,6)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,70 % (-1,1 , -0,2)	3,59 % (3,1 , 4,1)

En el total de la población de pacientes incluidos en el ensayo MF4411, no se observó ningún descenso en el número de fracturas no vertebrales, sin embargo, la toma diaria de ácido ibandronico

pareció ser efectiva en una subpoblación de alto riesgo (DMO en cuello femoral T-score < -3,0), en la que se observó una reducción del 69% en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

El tratamiento diario con 2,5 mg aumentó de forma progresiva la DMO vertebral y no vertebral.

El incremento de la DMO lumbar a los 3 años, en relación con el placebo, representó 5,3 % y 6,5 % con respecto al valor basal. El aumento de la DMO de la cadera, en relación con el valor basal, resultó del 2,8 % en el cuello femoral, del 3,4 % en toda la cadera y del 5,5 % en el trocánter.

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo (como la CTX urinaria y la osteocalcina sérica) manifestaron el patrón previsible de supresión hasta las cifras premenopáusicas y alcanzaron la supresión máxima a lo largo de 3 a 6 meses.

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea experimentaron un descenso clínicamente relevante del 50 % ya durante el primer mes de tratamiento con 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente.

Después de suspender el tratamiento, la tasa de elevación de la resorción ósea, asociada con la osteoporosis posmenopáusica, revirtió hasta los valores patológicos previos al tratamiento.

El análisis histológico de las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas, efectuado a los dos y tres años del tratamiento, mostró un hueso de calidad normal y ningún defecto de la mineralización.

*Población pediátrica* (ver sección 4.2 y sección 5.2) Bondenza no ha sido estudiado en población pediátrica por lo tanto, no hay datos de eficacia o seguridad disponibles para esta población.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales del ácido ibandronico sobre el hueso no guardan una relación directa con las concentraciones plasmáticas reales, como se ha demostrado en diversos estudios con animales y seres humanos.

### *Absorción*

El ácido ibandronico se absorbe en seguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 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). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si el ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandronico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandronico.

### *Distribución*

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta, como mínimo, de 90 l y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima como el 40-50 % de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano es aproximadamente un 85 % - 87 % (determinada en condiciones in vitro, con concentraciones terapéuticas), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

### *Biotransformación*

No hay pruebas de que el ácido ibandronico se metabolice en los animales o en la especie humana.

### *Eliminación*

La fracción absorbida del ácido ibandronico desaparece de la circulación a través de la absorción ósea (40-50 % en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina inalterado por los riñones. La fracción no absorbida del ácido ibandronico se excreta de forma intacta con las heces.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio pero, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida terminal real es probable que sea sustancialmente más larga al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total del ácido ibandronico es reducida: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84-160 ml/min. La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja, con toda seguridad, la captación por el hueso.

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas.

#### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

##### *Sexo*

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandronico se asemejan en ambos sexos.

##### *Raza*

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandronico por los asiáticos y los blancos. Hay muy pocos datos sobre pacientes de origen africano.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

El aclaramiento renal del ácido ibandronico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

Según se demostró en el ensayo BM 16549 donde la mayoría de las pacientes tenían insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual o mayor de 30 ml/min).

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandronico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandronico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 60 %, respectivamente, entre los sujetos con insuficiencia renal grave pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bondenza en pacientes con insuficiencia renal grave (véase la sección 4.2 y sección 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandronico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandronico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

##### *Pacientes con alteraciones de la función hepática (ver sección 4.2)*

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandronico en casos de alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del ácido ibandronico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con alteraciones hepáticas.

##### *Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)*

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, aquél es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

*Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos tóxicos, por ejemplo, signos de daños renales, se manifestaron en perros sólo con exposiciones que excedían suficientemente la máxima exposición humana, lo que indica una relevancia clínica mínima.

*Mutagenesis/carcinogenesis:*

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

*Toxicidad sobre la función reproductora:*

Durante el tratamiento oral de ratas y de conejos no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratígeno directo del ácido ibandrónico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F<sub>1</sub> de las ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de esperma 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 1,2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en los estudios sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que los de los bifosfonatos como grupo. Se caracterizan por 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).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidrato

Povidona

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Ácido esteárico

Sílice coloidal anhidra

*Cubierta del comprimido*

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Talco

Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

5 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Bondenza 150 mg comprimidos con cubierta pelicular se presentan en blísteres (PVC/PVDC, sellado con una lámina de aluminio) con 1 ó 3 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/266/003  
EU/1/03/266/004

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

Fecha de la primera autorización: 23.02.2004  
Fecha de la última renovación: 20.02.2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bondenza 3 mg solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandronico (como monohidrato sódico).

La concentración de ácido ibandronico en la solución inyectable es de 1 mg por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es clara e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de 3 mg de ácido ibandronico, administrado como inyección intravenosa durante 15 - 30 segundos, cada tres meses.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D (ver sección 4.4 y sección 4.5).

Si usted olvidó una dosis, se debería administrar la inyección tan pronto como sea posible. Después las inyecciones se deberían programar cada tres meses a partir de la fecha de la última inyección.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Bondenza para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se recomienda la administración de Bondenza inyectable a pacientes con creatinina sérica superior a 200  $\mu\text{mol/l}$  (2.3 mg/dl) o con aclaramiento de creatinina (medida o estimada) inferior a 30ml/min debido a que los datos clínicos disponibles de estudios incluyendo este tipo de pacientes son limitados (ver sección 4.4 y sección 5.2).

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si la creatinina sérica es menor o igual de 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) o si el aclaramiento de creatinina (medido o estimado) es mayor o igual de 30 ml/min.

*Pacientes con alteraciones de la función hepática*  
No se precisa ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

*Pacientes de edad avanzada ( >65 años)* No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No hay un uso relevante de Bondenza en niños menores de 18 años y Bondenza no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y sección 5.2).

#### Forma de administración

Por vía intravenosa.

Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa (ver sección 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipocalcemia

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Fallos en la administración

Se debe tener cuidado para no administrar las inyecciones de Bondenza vía intrarterial o paravenosa ya que esto podría causar daño en los tejidos.

#### Hipocalcemia

Bondenza como otros bifosfonatos de administración intravenosa, pueden provocar un descenso transitorio de los valores de calcio sérico.

Antes de iniciar el tratamiento con Bondenza inyectable, hay que tratar la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral.

Todas las pacientes deben recibir un suplemento adecuado de calcio y Vitamina D.

#### Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandrónico intravenoso.

Cuando se administre la inyección intravenosa de Bondenza se debe disponer fácilmente de apoyo médico apropiado y medidas de monitorización. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves alérgicas/hipersensibilidad se debe interrumpir la inyección e iniciar tratamiento apropiado.

#### Insuficiencia renal

Las pacientes que presenten enfermedades concomitantes o que utilicen medicamentos con potenciales reacciones adversas sobre el riñón deben ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bondenza inyectable en pacientes con creatinina sérica por encima de 200  $\mu\text{mol}$  (2,3 mg/dl) o con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 4.2 y sección 5.2.).

#### Pacientes con alteración cardíaca

En pacientes con riesgo de fallo cardíaco se debe evitar la hiperhidratación

### Osteonecrosis mandibular

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

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

### Fracturas atípicas de fémur

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

Bondenza está esencialmente exento de sodio.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandronico se excreta sólo por vía renal y no se biotransforma.

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

### Embarazo

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (véase la sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para la especie humana.

No se debe utilizar Bondenza durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta con la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandronico en la leche después de su administración intravenosa. Se desaconseja el uso de Bondenza durante la lactancia.

### Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandrónico en humanos. En estudios sobre la función reproductora de las 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 altas (ver sección 5.3).

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

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Bondenza no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Bondenza procede de los ensayos clínicos controlados y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron artralgia y síntomas deseudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (por favor véase párrafo “enfermedad seudogripal”).

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una visión general de reacciones adversas.

La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó en 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; procediendo la gran mayoría de los pacientes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411).

En un ensayo pivotal a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16550), la seguridad general de Bondenza 3 mg inyección intravenosa cada 3 meses y 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente por vía oral fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 26,0 % y 28,6 % para Bondenza 3 mg/3 ml inyectable cada tres meses después de uno y dos años, respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III BM16550, MF4411 y en la experiencia post-comercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron Bondenza 3 mg inyectable cada 3 meses o 2,5 mg de ácido ibandrónico diariamente.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órgano y categoría de frecuencia MedDRA. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacción /shock anafiláctico*†
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos vasculares		Flebitis/tromboflebitis		
Trastornos gastrointestinales	Gastritis, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Estreñimiento			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Hinchazón facial/edema, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Dolor de espalda	Dolor de huesos	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†)	Osteonecrosis mandibular*†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*, Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección, Astenia		

\*Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Enfermedad seudogripal

El síndrome seudogripal incluye los acontecimientos notificados similares a la reacción de la fase aguda o a los síntomas, incluyendo mialgias, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos.

##### 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 (ver sección 4.4).

### 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.

### Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandronico intravenoso.

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de Bondenza.

Según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía intravenosa puede ocasionar complicaciones como hipocalcemia, hipopotasemia y hipomagnesemia. La reducción clínicamente relevante de los niveles séricos de calcio, fosfatos y magnesio debería ser tratada con la administración intravenosa de gluconato cálcico, fosfato potásico o fosfato sódico y sulfato magnésico respectivamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA06

#### *Mecanismo de acción*

El ácido ibandronico es un bisfosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclastica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandronico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

#### *Efectos farmacodinámicos*

La acción farmacodinámica del ácido ibandronico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones in vivo, el ácido ibandronico previene la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de hueso endógeno de las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados.

En los modelos con animales se ha confirmado que el ácido ibandronico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclastica. No se han detectado indicios de mineralización anómala de las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración a largo plazo tanto de dosis diarias como intermitentes (con intervalos prolongados libres de dosis) a ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso en dosis superiores a las dosis farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallaban dentro del intervalo tóxico). En humanos, la eficacia de la administración tanto diaria como intermitente con intervalos libres de dosis de ácido ibandronico entre 9 - 10 semanas, se han confirmado en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró eficacia anti-fractura.

En modelos animales, el ácido ibandronico ocasionó alteraciones bioquímicas indicativas de una inhibición de la resorción ósea proporcional a la dosis, incluida la supresión de los marcadores

bioquímicos urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y los telopéptidos aminoterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (NTX)).

Tanto la administración oral diaria como la intermitente (con intervalos libres de dosis de entre 9 - 10 semanas por trimestre), así como la administración de ácido ibandrónico intravenoso en mujeres posmenopáusicas produjeron cambios bioquímicos indicativos de una inhibición de la resorción ósea dosis dependiente.

Bondenza inyección intravenosa disminuye los niveles séricos de telopéptidos carboxiterminales de la cadena alfa del colágeno tipo I (CTX) en los 3 - 7 primeros días de tratamiento y disminuye los niveles de osteocalcina en los 3 primeros meses.

Tras la interrupción del tratamiento existe una reversión a los valores patológicos elevados de la tasa de resorción ósea asociadas a osteoporosis posmenopáusica.

El análisis histológico de biopsias óseas tras 2 y 3 años de tratamiento de mujeres posmenopáusicas con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente por vía oral y dosis intravenosas intermitentes de hasta 1 mg cada 3 meses, muestra calidad ósea normal y ningún indicio de defecto en la mineralización. Tras 2 años de tratamiento con Bondenza 3 mg inyectable, también se observó una disminución esperada del recambio óseo, calidad ósea normal y ausencia de defecto en la mineralización.

#### *Eficacia clínica*

Para identificar a las mujeres con un riesgo elevado de sufrir fracturas deben considerarse factores de riesgo independientes, tales como, baja densidad de masa ósea (DMO), edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal.

#### Bondenza 3 mg inyectable cada 3 meses

##### *Densidad mineral ósea (DMO)*

En el ensayo (BM16550) a dos años, randomizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad, realizado en mujeres posmenopáusicas (1.586 mujeres entre 55-80 años) con osteoporosis (valor lumbar basal, T- score por debajo de -2,5 DE), Bondenza 3 mg intravenoso administrado cada 3 meses demostró ser al menos igual de eficaz que 2,5 mg de ácido ibandrónico diarios administrados por vía oral. Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 2).

El análisis fundamental de los datos del ensayo BM16550 a un año y el análisis confirmatorio a 2 años demostraron la no inferioridad del régimen de dosificación de 3 mg inyectable cada 3 meses en comparación con la dosis oral diaria de 2,5 mg, respecto al aumento en la media de la DMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter (Tabla 2).

Tabla 2: Cambios relativos medios en el valor de referencia de la BMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter tras un año (análisis fundamental) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el ensayo BM 16550.

	Datos a un año del ensayo BM 16550		Datos a dos años del ensayo BM 16550	
	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria  (N=377)	Bondenza 3 mg inyectable cada 3 meses (N=365)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria  (N=334)	Bondenza 3 mg inyectable cada 3 meses (N=334)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]				
Columna Lumbar BMO	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Cadera completa DMO	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Cuello femoral DMO	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trocánter DMO	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Además, según el análisis prospectivo a un año,  $p < 0,001$  y a dos años  $p < 0,001$  Bondenza 3 mg inyectable demostró ser superior a la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrada por vía oral.

En la DMO lumbar, el 92,1 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada tres meses aumentaron o mantuvieron su DMO después de 1 año de tratamiento (es decir fueron respondedores) comparado con 84,9 % de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ( $p=0,002$ ). Tras dos años de tratamiento, el 92,8 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectables y el 84,7 % de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios aumentaron o mantuvieron la DMO lumbar ( $p=0,001$ ).

En la DMO en cadera completa, el 82,3 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada 3 meses fueron respondedores a 1 año, frente al 77,0 % de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ( $p=0,02$ ). Tras dos años de tratamiento, el 85,6 % de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg cada 3 meses y el 77,0 % de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios tuvieron un aumento o mantenimiento de la DMO en cadera ( $p=0,004$ ).

La proporción de pacientes que aumentaron o mantuvieron su DMO lumbar y cadera total a un año de tratamiento fue 76,2 % en el brazo de 3 mg inyectable cada 3 meses y 67,2 % en el brazo de dosis oral de 2,5 mg diarios ( $p=0,007$ ). A los dos años, un 80,1 % y 68,8 % de las pacientes cumplen con este criterio en la administración de 3 mg inyectables cada 3 meses.

#### *Marcadores bioquímicos del recambio óseo*

En todos los tiempos de medidas se han observado reducciones clínicamente significativas de los niveles de CTX en suero. A los 12 meses la mediana de los cambios relativos con respecto a los valores de referencia fue de -58,6 % para la dosis de 3 mg intravenoso cada 3 meses y de 62,6 % para la dosis oral de 2,5 mg diarios. Además el 64,8% de las pacientes que recibieron 3 mg inyectable cada 3 meses resultaron respondedores (definido como un descenso  $\geq 50$  % del valor de referencia), frente al 64,9 % de las pacientes que recibieron dosis oral de 2,5 mg diarios. La reducción de CTX en suero se mantuvo durante los 2 años, con más de la mitad de los pacientes identificados como respondedores en ambos grupos de tratamiento.

Según los resultados del ensayo BM 16550 se espera que Bondenza 3 mg inyección intravenosa, administrado cada tres meses sea igual de efectivo en la prevención de fracturas que la administración oral diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

### Comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente

En un ensayo inicial de 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF 4411,) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométricas) y clínicas (tabla 3). En este ensayo se evaluó el ácido ibandrónico en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como régimen exploratorio. El ácido ibandrónico se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis). En este ensayo se reclutó a mujeres de 55 a 80 años, que llevaban, por lo menos, 5 años desde la menopausia y mostraban una DMO de 2 a 5 DE por debajo de la media premenopáusica (T-score) de, al menos, una vértebra lumbar [L1-L4] y que habían sufrido de una a cuatro fracturas vertebrales prevalentes. Todas las pacientes recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. Se evaluó la eficacia entre 2.928 pacientes. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se redujo de forma estadística y clínicamente significativa con la pauta de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente. Esta pauta redujo la aparición de nuevas fracturas vertebrales radiológicas en un 62 % (p=0,0001) durante los tres años del ensayo. La reducción del riesgo relativo alcanzó el 61 % al cabo de 2 años (p=0,0006) de tratamiento. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas después de 1 año de tratamiento (p=0,056). El efecto profiláctico de las fracturas se mantuvo durante todo el ensayo. No se hallaron indicios de que el efecto se disparara con el tiempo.

La incidencia de fracturas vertebrales clínicas también se redujo en un 49 % después de 3 años (p=0,011). El fuerte efecto sobre las fracturas vertebrales quedó reflejado, asimismo, en una reducción estadísticamente significativa de la pérdida de talla, en comparación con el placebo (p<0,0001).

Tabla 3 resultados del ensayo MF 4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95 %)

	Placebo (N=974)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=977)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		62 % (40,9 , 75,1)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	9,56 % (7,5 , 11,7)	4,68 % (3,2 , 6,2)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		49 % (14,03 , 69,49)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	5,33 % (3,73 , 6,92)	2,75 % (1,61 , 3,89)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,26 % (0,8 , 1,7)	6,54 % (6,1 , 7,0)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,69 % (-1,0 , -0,4)	3,36 % (3,0 , 3,7)

El efecto del tratamiento con ácido ibandrónico fue evaluado en un análisis de subpoblación de pacientes que tenían el valor lumbar basal DMO T-score por debajo de - 2,5 (tabla 4). La reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerada consistente con lo visto para la población global.

Tabla 4: Resultado del ensayo MF 4411 de fractura a los 3 años (% IC 95 %) para pacientes con valor lumbar basal DMO T-score por debajo de -2,5

	Placebo (N=587)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=575)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		59 % (34,5, 74,3)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		50 % (9,49, 71,91)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

En el total de la población de pacientes incluidos en el ensayo MF4411, no se observó ningún descenso en el número de fracturas no vertebrales, sin embargo, la toma diaria de ácido ibandronico pareció ser efectiva en una subpoblación de alto riesgo (DMO en cuello femoral T-score < -3,0), en la que se observó una reducción del 69% en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

El tratamiento oral diario con comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico aumentó de forma progresiva la DMO vertebral y no vertebral.

El incremento de la DMO lumbar a los 3 años, en relación con el placebo, representó 5,3 % y 6,5 % con respecto al valor basal. El aumento de la DMO de la cadera, en relación con el valor basal, resultó del 2,8 % en el cuello femoral, del 3,4 % en toda la cadera y del 5,5 % en el trocánter.

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo (como la CTX urinaria y la osteocalcina sérica) manifestaron el patrón previsible de supresión hasta las cifras premenopáusicas y alcanzaron la supresión máxima a lo largo de 1 a 6 meses administrando diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea experimentaron un descenso clínicamente relevante del 50 % ya durante el primer mes de tratamiento con 2,5 mg de ácido ibandronico administrados diariamente.

*Población pediátrica* (ver sección 4.2 y sección 5.1) Bondenza no ha sido estudiado en población pediátrica por lo tanto, no hay datos de eficacia o seguridad disponibles para esta población.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales del ácido ibandronico sobre el hueso no guardan una relación directa con las concentraciones plasmáticas reales, como se ha demostrado en diversos estudios con animales y seres humanos.

Las concentraciones en plasma de ácido ibandronico aumentan de manera proporcional después de la administración intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

### *Absorción*

No procede

### *Distribución*

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta, como mínimo, de 90 L y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima como el 40-50 % de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano es aproximadamente un 85 % - 87 % (determinada en condiciones in vitro, a concentraciones terapéuticas de ácido ibandrónico), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

### *Biotransformación*

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

### *Eliminación*

El ácido ibandrónico se elimina de la circulación vía absorción ósea (se estima un 40 – 50 % en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina de forma inalterado por el riñón.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están en función de la duración del estudio, de la dosis utilizada y de la sensibilidad del ensayo, la semivida terminal real es probable que sea substancialmente mayor como ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total del ácido ibandrónico es reducido: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84 - 160 ml/min. La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja, con toda seguridad, la captación por el hueso.

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano y tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas

### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

#### *Sexo*

La farmacocinética del ácido ibandrónico se asemeja en ambos sexos.

#### *Raza*

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición del ácido ibandrónico por los asiáticos y los blancos. Los datos sobre pacientes de origen africano son limitados.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual o mayor de 30 ml/min).

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandrónico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg de ácido ibandrónico, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, entre los sujetos con insuficiencia renal grave pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bondenza en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y sección 4.4). Sólo se ha evaluado la farmacocinética del

ácido ibandronico en un número limitado de pacientes con enfermedad renal terminal tratada por hemodiálisis, por lo tanto se desconoce la farmacocinética del ácido ibandronico en los pacientes no tratados por hemodiálisis. El ácido ibandronico no debería utilizarse en todos los pacientes con una enfermedad renal terminal debido a que los datos disponibles son limitados.

*Pacientes con alteraciones de la función hepática (ver sección 4.2)*

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandronico en casos de alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del ácido ibandronico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con alteraciones hepáticas.

*Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)*

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, la función renal es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

*Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos tóxicos, por ejemplo, signos de daños renales, se manifestaron en perros sólo con exposiciones que excedían suficientemente la máxima exposición humana, lo que indica una relevancia clínica mínima.

*Mutagenesis/carcinogenesis:*

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

*Toxicidad sobre la función reproductora:*

No se han realizado estudios específicos para el régimen posológico de 3 meses. En estudios para dosis diarias IV no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandronico en ratas y conejos. El aumento de peso corporal disminuyó en la generación F1 de las ratas. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación 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 1,2 mg / kg / día. Otras reacciones adversas del ácido ibandronico en los estudios sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que los de los bifosfonatos como grupo. Se caracterizan por 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).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Ácido acético glacial  
Acetato de sodio trihidrato  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Bondenza solución inyectable no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa precargada (5 ml) de vidrio incoloro tipo I, con 3 ml de solución inyectable, dotada de un tapón gris tipo émbolo y capuchón de caucho butílico laminado de fluororresina.

Disponible en envase de 1 jeringa precargada y aguja para inyección ó 4 jeringas precargadas y 4 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cuando el medicamento se administre a través de una vía intravenosa ya existente, la infusión se debe restringir tanto a soluciones salinas isotónicas como a soluciones de 50 mg/ml de glucosa al 5%. Esto es aplicable también a las soluciones utilizadas para enjuagar la aguja y los otros dispositivos.

La solución que no se use en la inyección, así como la jeringa y la aguja para inyección deberían desecharse de acuerdo con la normativa local. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

Se deben seguir estrictamente los siguientes puntos para el uso y eliminación de jeringas y otros dispositivos de medicamentos que sean punzantes:

- Nunca se deben reutilizar las agujas y jeringas.
- Desechar las agujas y jeringas en contenedores de objetos punzantes (contenedor de residuos a prueba de pinchazos).
- Mantener el contenedor fuera del alcance de los niños.
- Se debe evitar tirar los contenedores de objetos punzantes a la basura.
- Desechar el contenedor entero de acuerdo con la normativa local o según le haya indicado su profesional sanitario.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/266/005  
EU/1/03/266/006

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

Fecha de la primera autorización: 23.02. 2004

Fecha de la última renovación: 20 .02.2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. FABRICANTE (S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Solución inyectable en jeringa precargada:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

IPs

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

*Medicamento con autorización anulada*

**A. ETIQUETADO**

*Medicamento con autorización anulada*

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bondenza 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Ácido ibandrónico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Los comprimidos también contienen lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
1 comprimido recubierto con película  
3 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

No chupar, masticar o machacar los comprimidos  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Comprimido mensual  
Vía oral

Mes 1 / / 3 comprimidos recubiertos con película  
Mes 2 / / 3 comprimidos recubiertos con película  
Mes 3 / / 3 comprimidos recubiertos con película

Escriba la fecha de administración del comprimido

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/266/003 1 comprimido recubierto con película  
EU/1/03/266/004 3 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bondenza 150 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LOS BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bondenza 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Ácido ibandrónico

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Ltd.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR-**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bondenza 3 mg solución inyectable  
Ácido ibandrónico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene cloruro de sodio, ácido acético glacial, acetato de sodio anhidrato, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
1 jeringa precargada + 1 aguja para inyección  
4 jeringas precargadas + 4 agujas para inyección

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Sólo para administración intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/266/005 1 jeringa precargada  
EU/1/03/266/006 4 jeringas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille]

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGAS PRECARGADAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Bondenza 3 mg solución para inyección  
Ácido ibandrónico  
Sólo para administración I.V.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

3 mg/3 ml

**6 OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

*Medicamento con autorización anulada*

**Prospecto: información para el usuario**  
**Bondenza**  
**150 mg comprimidos recubiertos con película**  
Ácido ibandrónico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

**Planificación de la toma de Bondenza**

**con pegatinas autoadhesivas a usar en su calendario personal**

1. Qué es Bondenza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bondenza
3. Cómo tomar Bondenza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bondenza
6. Contenido del envase e información adicional

## **1. QUÉ ES BONDENZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Bondenza pertenece a un grupo de medicamentos denominados bifosfonatos. Contiene el principio activo ácido ibandrónico..

Bondenza puede invertir la pérdida de hueso ya que impide que se pierda más hueso y aumenta la masa de hueso en la mayoría de las mujeres que lo toman, aún incluso cuando éstas no son capaces de ver o apreciar la diferencia. Bondenza puede ayudar a reducir los casos de rotura de huesos (fracturas). Esta reducción ha sido demostrada en fracturas vertebrales pero no en las de cadera.

**Se le ha recetado Bondenza para tratar su osteoporosis posmenopáusica porque tiene un riesgo elevado de sufrir fracturas.** La osteoporosis consiste en un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, hecho frecuente entre las mujeres después de la menopausia. En la menopausia, los ovarios dejan de producir la hormona femenina —los estrógenos— que ayuda a conservar la salud del esqueleto.

Cuanto antes llegue una mujer a la menopausia, mayor es el riesgo de que sufra fracturas por osteoporosis. Otros factores que aumentan el riesgo de sufrir fracturas son:

- aporte insuficiente de calcio y de vitamina D en la dieta
- tabaquismo o consumo excesivo de alcohol
- pocos paseos u otros ejercicios con carga de peso
- antecedentes familiares de osteoporosis

**Los hábitos saludables de vida** también facilitan los efectos favorables del tratamiento. Entre éstas se encuentran:

- una alimentación equilibrada, rica en calcio y en vitamina D
- los paseos o cualquier otro ejercicio con carga
- no fumar y un consumo no excesivo de alcohol.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bondenza

### No tome Bondenza:

- Si es alérgico al ácido ibandrónico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene ciertos problemas con su garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago), tales como estrechamiento o dificultad al tragar.
- Si no puede permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos una hora seguida (60 minutos).
- **Si tiene o ha tenido valores bajos del calcio en la sangre.** Por favor consulte con su médico.

### Advertencias y precauciones

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con Bondenza. Consulte a su médico antes de empezar a tomar Bondenza:

- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D).
- Si tiene algún problema en los riñones.
- Si tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos.
- Si se encuentra bajo tratamiento dental o tiene prevista alguna cirugía dental, comunique a su dentista que está en tratamiento con Bondenza.

Puede producirse irritación, inflamación o ulceración de la garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago) a menudo con síntomas de dolor intenso en el pecho, dolor intenso después de tragar comida y/o bebida, náuseas intensas o vómitos, especialmente si los pacientes no beben un vaso de agua y/o si se tumban antes de que transcurra una hora tras la toma de Bondenza. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Bondenza e informe a su médico inmediatamente (ver sección 3).

### Niños y adolescentes

No administre Bondenza a niños o adolescentes menores de 18 años.

### Otros medicamentos y Bondenza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Especialmente:

- **Suplementos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio** ya que posiblemente podrían influir en los efectos de Bondenza.
- Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como el ibuprofeno, el diclofenaco sódico y el naproxeno) que pueden irritar el estómago y el intestino; al igual que los bifosfonatos (como Bondenza). Por lo tanto, tenga mucho cuidado cuando tome analgésicos o antiinflamatorios al mismo tiempo que Bondenza.

Después de ingerir el comprimido mensual de Bondenza, **espere 1 hora para tomar cualquier otro medicamento**, incluidos los comprimidos contra la indigestión, los suplementos de calcio y las vitaminas.

### Bondenza con los alimentos y bebidas:

**No tome Bondenza con los alimentos.** Bondenza pierde eficacia si se toma con los alimentos.  
**Puede beber agua pero no otros líquidos** (ver el punto 3 Cómo tomar Bondenza).

### Embarazo y lactancia

No tome Bondenza si está embarazada o se encuentra en período de lactancia. Si está en periodo de lactancia, posiblemente tenga que suspenderla para tomar Bondenza.  
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Bondenza no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Bondenza contiene lactosa.**

Si su médico le ha indicado que no puede tolerar o digerir algunos azúcares (p. ej. si tiene una intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lap lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa) consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Bondenza**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico..

**La dosis habitual de Bondenza es de un comprimido al mes.**

#### **Cómo tomar el comprimido mensual**

Es importante que siga con atención estas instrucciones. Están diseñadas para que Bondenza llegue en seguida al estómago y ocasione menos irritación.

- **Tome un comprimido de Bondenza 150 mg una vez al mes.**
- **Elija el día del mes** que le resulte más fácil de recordar. Puede elegir la misma fecha (ya sea el primer día de cada mes) o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes). Elija lo que mejor se ajuste a su rutina.
- Tome el comprimido de Bondenza **después de un mínimo de 6 horas tras la última comida o bebida (exceptuando el agua)**
- Tome el comprimido de Bondenza
  - **nada más levantarse, y**
  - **antes de desayunar o de ingerir líquidos** (con el estómago vacío)
- **Trague el comprimido con un vaso de agua** (como mínimo, 180 ml).

No tome el comprimido con agua con una alta concentración de calcio, zumo de fruta u otras bebidas. Si tuviera duda sobre los niveles de calcio potencialmente altos del agua del grifo (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con un bajo contenido mineral

- **Trague el comprimido entero**-no lo mastique, triture ni lo disuelva dentro de la boca.
- **Durante la hora siguiente (60 minutos)** después de haber ingerido el comprimido
  - **no se duerma**; si no permanece erguida (de pie o sentada), parte del medicamento podría regresar al esófago



- **no coma nada**



- **no beba nada** (salvo agua, si la necesita)
- **no tome ningún otro medicamento**

- Después de esperar 1 hora, usted podrá tomar el desayuno y la primera bebida del día. Una vez que haya comido, puede, si lo desea, tumbarse y tomar los demás medicamentos que necesite.

No tome este medicamento a la hora de acostarse ni antes de levantarse.

### **Continuación del tratamiento con Bondenza**

Es importante que tome Bondenza todos los meses, hasta que se lo indique el médico.

Bondenza sirve para tratar la osteoporosis sólo mientras usted toma este medicamento.

### **Si toma más Bondenza del que debe**

Si ha tomado, por error, algún comprimido de más, **beba un vaso entero de leche y comuníquese de inmediato a su médico.**

**No se induzca el vómito ni se tumbe** porque podría irritarse el esófago.

### **Si olvidó tomar Bondenza**

Si olvida tomar el comprimido en la mañana del día que ha elegido, **no ingiera el comprimido más tarde.** En su lugar, consulte su calendario para ver cuando le corresponde tomar su próxima dosis:

#### **Si su próxima dosis es dentro de 1 a 7 días...**

Espere hasta que le corresponda tomar la siguiente dosis y tómela de manera habitual, después vuelva a tomar un comprimido al mes según los días marcados en su calendario.

#### **Si su próxima dosis es dentro de más de 7 días...**

Tome un comprimido la mañana siguiente al día que recuerde que olvidó la dosis, después vuelva a tomar un comprimido al mes según los días marcados en su calendario.

**Nunca tome dos comprimidos de Bondenza dentro de la misma semana.**

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico o enfermera inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- síntomas pseudo gripales, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, dolor de huesos y de músculos y articulaciones. Consulte a su enfermera o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días.
- erupción cutánea. Puede que esté teniendo una reacción alérgica al medicamento.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dolor intenso en el pecho, dolor intenso al tragar comida o bebida, náuseas intensas o vómitos, dificultad al tragar. Puedes tener una inflamación intensa, posiblemente con sensación de dolor o constricción, en garganta/ tubo por donde pasan los alimentos.

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar.
- dolor de ojo persistente e inflamación
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Pueden ser síntomas precoces de una posible fractura inusual del hueso del muslo

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula]

- reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida

### Otros efectos adversos posibles

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- ardor de estómago, molestia al tragar, dolor de estómago o tripa (debido a una inflamación del estómago), indigestión, náusea, diarrea (pérdidas intestinales)
- calambres musculares, rigidez de articulaciones y extremidades

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- mareos
- flatulencia (ventoseo, sensación de hinchada)
- dolor de espalda
- sensación de fatiga y agotamiento

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Inflamación del duodeno (primera sección del intestino) que causa dolor de estómago.
- Urticaria

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de Bondenza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños  
No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Bondenza

- El principio activo es el ácido ibandróico. Cada comprimido contiene 150 mg de ácido ibandróico (en forma de monohidrato sódico).
- Los demás componentes son:

**núcleo del comprimido:** lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra

**cubierta del comprimido:** hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), talco, macrogol 6000

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Bondenza son de color blanco o blanquecino, tienen forma oblonga y la inscripción "BNVA" en una cara, y "150" en la otra cara. Se pueden suministrar en envases de 1 o 3 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **España**

Faes Farma, S.A.  
Tel: +34 - 94 481 83 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN INCLUIDA EN PEGATINAS AUTO-ADHESIVAS A USAR EN SU CALENDARIO PERSONAL**

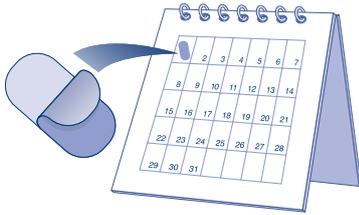
**PLANIFICACIÓN DE LA TOMA DE BONDENZA**

La dosis de Bondenza es de un comprimido al mes. Elija un día del mes que le sea fácil de recordar:

- bien sea la misma fecha (como el primer día de cada mes)
- o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes).

Use las pegatinas auto-adhesivas para marcar los días en su calendario.

Una vez haya tomado su comprimido, ponga una señal en la pegatina de la caja.



**PEGATINAS AUTO-ADHESIVAS PARA SU CALENDARIO PERSONAL.**

Comprimido mensual

Comprimido mensual

Comprimido mensual

Bondenza

Bondenza

Bondenza

Es importante tomar Bondenza todos los meses.

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el usuario

### Bondenza 3 mg solución inyectable Ácido ibandronico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico, farmacéutico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Bondenza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Bondenza
3. Cómo recibir Bondenza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bondenza
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Bondenza y para qué se utiliza

Bondenza pertenece a un grupo de medicamentos denominados bifosfonatos . Contiene el principio activo ácido ibandronico.

Bondenza puede invertir la pérdida de hueso ya que impide que se pierda más hueso y aumenta la masa de hueso en la mayoría de las mujeres que lo toman, aún incluso cuando éstas no son capaces de ver o apreciar la diferencia. Bondenza puede ayudar a reducir los casos de rotura de huesos (fracturas). Esta reducción ha sido demostrada en fracturas vertebrales pero no en las de cadera.

Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringas precargadas es una solución intravenosa para ser administrada por un profesional sanitario. **No se inyecte Bondenza usted mismo.**

**Se le ha recetado Bondenza para tratar su osteoporosis posmenopáusica porque tiene un riesgo elevado de sufrir fracturas.** La osteoporosis consiste en un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, hecho frecuente entre las mujeres después de la menopausia. En la menopausia, los ovarios dejan de producir la hormona femenina —los estrógenos— que ayuda a conservar la salud del esqueleto.

Cuanto antes llegue una mujer a la menopausia, mayor es el riesgo de que sufra fracturas por osteoporosis.

Otros factores que aumentan el riesgo de sufrir fracturas son:

- aporte insuficiente de calcio y de vitamina D en la dieta
- tabaquismo o consumo excesivo de alcohol
- pocos paseos u otros ejercicios con carga de peso
- antecedentes familiares de osteoporosis

**Los hábitos saludables de vida** también facilitan los efectos favorables del tratamiento. Entre éstas se encuentran:

- una alimentación equilibrada, rica en calcio y en vitamina D
- ; los paseos o cualquier otro ejercicio con carga
- ; no fumar y un consumo no excesivo de alcohol.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Bondenza

### No reciba Bondenza:

- **si tiene o ha tenido valores bajos de calcio en sangre.** Por favor consulte a su médico
- si es alérgico al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con Bondenza. Consulte a su médico antes de empezar a recibir Bondenza:

- Si usted tiene o ha tenido problemas de riñón, fallo renal o ha necesitado diálisis, o si usted tiene cualquier otra enfermedad que pueda afectar a sus riñones.
- Si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D).
- Usted debería tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Bondenza. Si no pudiera, debe informar a su médico.
- Si se encuentra bajo tratamiento dental o tiene prevista alguna cirugía dental, comuníquese a su dentista que está en tratamiento con Bondenza.
- Si tiene problemas de corazón y su médico le ha recomendado una toma limitada diaria de líquidos.

Se han notificado casos graves, algunas veces mortales, de reacción alérgica en pacientes tratados con ac. ibandronico intravenoso.

Debería avisar inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta uno de los siguientes síntomas, como falta de aire/dificultad respiratoria, sensación de opresión en la garganta, hinchazón de la lengua, mareo, sensación de pérdida del conocimiento, rojez o hinchazón de la cara, sarpullido corporal, náusea y vómito (ver sección 4).

### Niños y adolescentes

No se debe usar Bondenza en niños o adolescentes menores de 18 años.

### Otros medicamentos y Bondenza

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### Embarazo y lactancia

No debe usar Bondenza si está embarazada, o si cree que pudiera estarlo.

Si se encuentra en el período de lactancia, usted tendrá que suspenderla para usar Bondenza.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Bondenza no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Bondenza contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (3 ml), es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo recibir Bondenza

La dosis recomendada de Bondenza inyectable intravenoso es de 3 mg (1 jeringa precargada) cada 3 meses.

La inyección debe administrarse por vía intravenosa por un médico o personal sanitario cualificado/entrenado. No se administre la inyección usted mismo.

Bondenza inyectable debe administrarse en vena y no por cualquier otra vía.

#### **Continuación del tratamiento con Bondenza**

Para conseguir el máximo beneficio del tratamiento, es importante continuar recibiendo las inyecciones cada 3 meses durante el periodo prescrito por su médico.

Bondenza trata la osteoporosis sólo mientras usted recibe el tratamiento, incluso si usted no viera o sintiese la diferencia.

Usted deberá tomar suplementos de calcio y vitamina D, como su médico le indique.

#### **Si usted usa más Bondenza del que debiera**

Usted puede sufrir disminución de los niveles de calcio, fósforo o magnesio en sangre. Su médico puede tomar medidas para corregir estas alteraciones, administrándole una inyección de estos minerales.

#### **Si olvidó usar Bondenza**

Usted deberá pedir una cita a su médico para que le administre la próxima inyección lo antes posible. A partir de esa fecha continúe recibiendo las inyecciones cada 3 meses.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos aunque no todas las personas lo sufran.

**Informe a su médico o enfermera inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- síntomas pseudo-gripales, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos y de músculos y articulaciones. Consulte a su enfermera o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días.
- erupción cutánea. Puede que esté teniendo una reacción alérgica al medicamento

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar.
- dolor de ojo persistente e inflamación (si se prolonga)
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Pueden ser síntomas precoces de una posible fractura inusual del hueso del muslo

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula]
- reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida (ver sección 2)

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

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
  - dolor de estómago (como gastritis) o dolor de tripa, indigestión, náusea, diarrea (perdidas intestinales) o estreñimiento.
- dolor en músculos, articulaciones y espalda.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación de la vena
- dolor o lesión en el lugar de la inyección

- dolor de huesos
- sensación de debilidad

**Raras** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- urticaria

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. CONSERVACIÓN DE BONDENZA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños  
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la jeringa después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La persona que administra la inyección, debe desechar cualquier resto de solución no utilizado y depositar la jeringa y la aguja para inyección usadas en el recipiente destinado a tal efecto.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Bondenza

- El principio activo es ácido ibandrónico. Una jeringa precargada contiene 3 mg de ácido ibandrónico en 3 ml de solución (como monohidrato sódico).
- Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido acético, acetato de sodio trihidrato, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringas precargadas es una solución clara e incolora. Cada jeringa precargada contiene 3ml de solución.

Bondenza está disponible en envases de 1 jeringa precargada y 1 aguja para inyección ó 4 jeringas precargadas y 4 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Faes Farma, S.A.  
Tel: +34 - 94 481 83 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## **INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO**

**Para más información por favor consulte la Ficha Técnica del producto:**

### **Administración de Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringa precargada:**

Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringa precargada debe administrarse de forma intravenosa durante un periodo de 15 - 30 segundos.

La solución es irritante, por lo tanto es importante respetar la vía de administración. Si de forma accidental se inyecta en los tejidos alrededor de la vena, las pacientes pueden experimentar irritación local, dolor e inflamación en el lugar de la inyección.

Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringa precargada no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio (tales como solución Lactato de Ringer, heparina cálcica) u otros medicamentos de administración intravenosa. Cuando Bondenza se administra utilizando una vía intravenosa existente, la infusión intravenosa debe restringirse a solución isotónica salina o solución de 50mg/ml de glucosa al 5%.

### **Olvido de dosis:**

Si se olvida una dosis, la inyección debe administrarse tan pronto como sea posible. A partir de ahí, las inyecciones deberían programarse cada tres meses desde la fecha de la última inyección.

### **Sobredosis:**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con Bondenza.

Basándose en el conocimiento de esta clase de fármacos, la sobredosificación intravenosa puede provocar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que puede causar parestesia. En casos graves puede ser necesaria la infusión intravenosa de dosis apropiadas de gluconato cálcico, fosfato sódico o potásico y sulfato magnésico.

### **Advertencias generales:**

Bondenza 3 mg solución inyectable en jeringa precargada al igual que otros bifosfonatos administrados por vía intravenosa, puede provocar un descenso transitorio de los valores de calcio en suero.

Antes de iniciar el tratamiento con Bondenza inyectable, se debe valorar y tratar de manera eficaz la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante en todas las pacientes una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Todas las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.

Las pacientes que presenten enfermedades concomitantes o que utilicen medicamentos con potenciales reacciones adversas sobre el riñón deben ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica habitual. La solución que no se use en la inyección, así como la jeringa y la aguja para inyección deberían desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.