

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solución para perfusión EFG.

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico)

Un vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El ácido ibandrónico está indicado en adultos para:

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

4.2 Posología y forma de administración

A los pacientes tratados con ácido ibandrónico se les debe entregar el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

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

Posología

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

La dosis recomendada para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg en inyección intravenosa, administrada cada 3-4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante al menos 15 minutos.

Sólo debe emplearse un tiempo de perfusión más corto (es decir, 15 minutos) en pacientes con función renal normal o con una alteración renal leve. No hay datos disponibles que avalen el uso de un tiempo de perfusión más corto en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min. Para recomendaciones sobre dosis y administración en este grupo de pacientes, los médicos deben consultar el epígrafe *Pacientes con insuficiencia renal* (ver sección 4.2).

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

Antes del tratamiento con ácido ibandrónico, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con

9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro de sodio. Debe considerarse tanto la gravedad de la hipercalcemia como el tipo de tumor. En general, los pacientes con metástasis óseas osteolíticas requieren dosis más bajas que los pacientes con hipercalcemia del tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima empleada en ensayos clínicos fue de 6 mg, pero esta dosis no aporta beneficio adicional en términos de eficacia.

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

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

O

Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl) = calcio sérico (mg/dl) + 0,8 x [4 - albúmina (g/dl)].

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l en mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18-19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o falta de eficacia puede considerarse una repetición del tratamiento.

Ácido ibandronico concentrado para solución para perfusión se administrará como perfusión intravenosa durante 2 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{CLCr} \geq 50$ y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CLCr} \geq 30$ y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave ($\text{CLCr} < 30$ ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas (ver sección 5.2):

| Aclaramiento de Creatinina (ml/min) | Dosis | Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión |
|-------------------------------------|---|---|
| ≥ 50 $\text{CLCr} < 80$ | 6 ml de concentrado para solución para perfusión) | 100 ml durante 15 minutos |
| ≥ 30 $\text{CLCr} < 50$ | 4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión) | 500 ml durante 1 hora |
| < 30 | 2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión) | 500 ml durante 1 hora |

¹ Solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un $\text{CLCr} < 50$ ml/min.

Población de edad avanzada (>65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido ibandronico en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

Por vía intravenosa.

El contenido del vial se usará como sigue:

- Para la prevención de acontecimientos óseos se añadirá a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100ml de solución de dextrosa al 5% y perfundido durante al menos 15 minutos. Ver también la sección de dosis anterior para pacientes con insuficiencia renal
- Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor se añadirá a 500ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 ml de solución de dextrosa al 5% durante 2 horas

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

El ácido ibandronico concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar el ácido ibandronico concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, ya que podría producir lesiones tisulares.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de comenzar el tratamiento con ácido ibandronico para las metástasis óseas, se debe tratar de forma efectiva la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral.

Es importante que exista una adecuada ingesta de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y/o de vitamina D en caso de que la ingesta en la dieta no sea adecuada.

Reacción/shock anafiláctico

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

Cuando se administre la inyección intravenosa de ácido ibandronico 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.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) muy rara vez en el periodo de postcomercialización en pacientes que recibieron ácido ibandronico para indicaciones oncológicas (ver sección 4.8).

El inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento se debe demorar en pacientes con lesiones de tejido blando abiertas no cicatrizadas en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes, se recomienda la realización de un examen dental y una evaluación individual de beneficio-riesgo antes del tratamiento con ácido ibandronico en pacientes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo cuando se evalúa el riesgo de un paciente de desarrollar osteonecrosis mandibular:

- Potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo de compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo de administración parenteral) y dosis acumulada de terapia de resorción ósea.
- Afecciones comórbidas al cáncer (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo
Terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.

Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, dentaduras, prótesis dentales mal ajustadas, historia de enfermedad dental, procesos dentales invasivos, p. ej. extracciones dentales.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una higiene bucal buena, someterse a controles dentales habituales e informar inmediatamente de cualquier síntoma bucal como, por ejemplo, movilidad dental, dolor o inflamación, o llagas que no se curan o flujo durante el tratamiento. Durante el tratamiento, los procesos dentales invasivos se deben realizar después de una consideración cuidadosa y se debe evitar cerca de la administración del ácido ibandronico.

El plan de tratamiento de los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en osteonecrosis mandibular. Se debe considerar la interrupción provisional del tratamiento con ácido ibandronico hasta que se resuelva la afección y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ello siempre que sea posible.

Osteonecrosis del canal auditivo externo

Se ha informado de osteonecrosis del canal auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en relación con la terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos que se presentan con síntomas del oído incluidas infecciones crónicas del oído.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos 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 bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos 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 (ver sección 4.8).

Fracturas atípicas de otros huesos largos

También se han comunicado fracturas atípicas de otros huesos largos, como el cúbito y la tibia, en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. Igual que con las fracturas femorales atípicas, estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico antes de presentar una fractura completa. En casos de fractura de cúbito, esta puede estar asociada con una sobrecarga repetitiva por el uso prolongado de andadores (ver sección 4.8).

Pacientes con insuficiencia renal

Los ensayos clínicos no han mostrado ninguna evidencia de deterioro de la función renal relacionada con el tratamiento a largo plazo con ácido ibandrónico. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal, el calcio sérico, el fosfato y el magnesio en los pacientes tratados con ácido ibandrónico (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Considerando que no se dispone de datos clínicos, no es posible hacer recomendaciones sobre la dosis a emplear en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe tener precaución pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Excipientes con efecto conocido

El ácido ibandrónico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es "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 ibandrónico 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 ibandrónico se excreta sólo por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación.

Se recomienda especial precaución en caso de que los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante períodos de tiempo prolongados. También se debe prestar atención a la posible existencia de hipomagnesemia simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. En consecuencia, el ácido ibandrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandronico en la leche tras su administración intravenosa. El ácido ibandronico no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico 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 el ácido ibandronico no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves notificadas son reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4).

El tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor, con frecuencia está asociado a un aumento de la temperatura corporal. Con menos frecuencia se ha notificado una disminución del calcio sérico por debajo del rango normal (hipocalcemia). En la mayoría de los casos no se requiere ningún tratamiento específico y los síntomas remiten después de un par de horas/días.

En la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, el tratamiento con frecuencia está asociado a cansancio seguido de un aumento de la temperatura corporal y dolor de cabeza.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas en los ensayos clínicos pivotaes Fase III (Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor: 311 pacientes tratados con ácido ibandronico 2 mg y 4 mg. Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 152 pacientes tratados con ácido ibandronico 6 mg) y la experiencia post-comercialización.

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.

Tabla 1 Reacciones Adversas Notificadas para Ácido Ibandrónico de Administración Intravenosa

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|--|------------------------------------|---|------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección | Cistitis, vaginitis, candidiasis oral | | | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | | Neoplasia benigna de piel | | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Anemia, discrasia sanguínea | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Hipersensibilidad [†] , broncoespasmo [†] , angioedema [†] Reacción/schock anafiláctico ^{†***} | exacerbación de asma |
| Trastornos endocrinos | Alteraciones paratiroideas | | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipo-hipocalcemia ^{**} | Hipofosfatemia | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Alteración del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza, Mareos, disgeusia (alteración del gusto) | Alteración cerebrovascular, lesión de la raíz nerviosa, amnesia, migrañas, neuralgia, hipertonia, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia | | | |
| Trastornos oculares | Cataratas | | Inflamación ocular ^{†***} | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Sordera | | | |
| Trastornos cardíacos | Bloqueo de rama | alteración cardiovascular, palpitaciones | | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|--|--|--|---|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Faringitis | Edema pulmonar, estridor | | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental | Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, queratitis | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | Colelitiasis | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alteración cutánea, Equimosis | Erupción, alopecia | | Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa† | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artrosis, mialgia, artralgia, alteración articular | | Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur† | Osteonecrosis mandibular†** Osteonecrosis del canal auditivo externo (reacción adversa de clase bifosfonato)† | Fracturas atípicas de huesos largos que no sean el fémur |
| Trastornos renales y urinarios | | Retención urinaria, quiste renal | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Dolor pélvico | | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|--|---|-------|-----------|------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia, Enfermedad seudogripal* * edema periférico, astenia, sed | Hipotermia | | | |
| Exploraciones complementarias | Aumento de la Gamma-GT, aumento de la creatinina | Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso | | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Lesión, dolor en el lugar de la inyección | | | |

**Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

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

Enfermedad seudogripal

En el síndrome tipo gripal se han presentado síntomas de fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o muscular. En la mayoría de los casos estos síntomas remitieron sin requerir medidas adicionales tras un par de horas/días

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular predominantemente en pacientes oncológicos tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, tal como el ácido ibandronico (ver sección 4.4). Se ha informado de casos de osteonecrosis mandibular en el periodo de postcomercialización del ácido ibandronico.

Fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas

Aunque no se conoce bien su fisiopatología, la evidencia de estudios epidemiológicos sugiere un aumento del riesgo de fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas con el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos para la osteoporosis posmenopáusica, especialmente más años de tres a cinco años de uso. El riesgo absoluto de fracturas de huesos largos subtrocantéricas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase del grupo de los bisfosfonatos) sigue siendo muy bajo.

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 ácido ibandronico intravenoso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con ácido ibandronico concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática. La hipocalcemia clínicamente relevante debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonato, Código ATC: M05BA06

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bifosfonatos, compuestos que actúan específicamente sobre el hueso. Su acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a la alta afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandronico previene la destrucción ósea inducida experimentalmente por la supresión de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena ha sido también demostrada mediante estudios cinéticos con ⁴⁵Ca y mediante la liberación de tetraciclina radioactiva previamente incorporada al esqueleto.

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

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

Ensayos clínicos en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores

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

En los rangos terapéuticos recomendados para el tratamiento se han observado en los ensayos clínicos los siguientes índices de respuesta con los respectivos intervalos de confianza para pacientes con calcio sérico basal corregido por la albúmina $\geq 3,0$ mmol/l después de una adecuada rehidratación.

| | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Dosis de ácido ibandronico | % de pacientes con respuesta | 90% de intervalo de confianza |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|

| | | |
|------|----|-------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

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

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

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han mostrado que existe un efecto inhibitor dosis dependiente de la osteolisis del hueso, expresado por los marcadores de resorción ósea, así como un efecto dosis dependiente sobre los eventos esqueléticos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con ácido ibandronico 6 mg intravenoso se evaluó en un ensayo fase III aleatorizado controlado con placebo, con una duración de 96 semanas. Las pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas radiológicamente confirmadas, fueron aleatorizadas para recibir placebo (158 pacientes) o 6 mg de ácido ibandronico (154 pacientes). Los resultados de este ensayo se resumen más adelante.

Variable principal de eficacia

La variable principal del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue un objetivo compuesto que contempló los siguientes sub-componentes y eventos relacionados con el esqueleto (*skeletal related events*, SREs):

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

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más eventos que se presentaran en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los eventos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este estudio demostraron una ventaja significativa para el ácido ibandronico 6 mg intravenoso sobre el placebo en la reducción de los SREs medidos por el SMPR ajustado por tiempo ($p=0,004$). El número de SREs fue también significativamente más reducido con ácido ibandronico 6 mg IV y hubo una reducción del 40% del riesgo de SRE frente a placebo (riesgo relativo 0,6, $p=0,003$). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

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

Variables secundarias de eficacia

Se observó una mejoría del dolor óseo estadísticamente significativa para el ácido ibandronico 6 mg intravenoso si se compara frente al placebo. La reducción de dolor se mantuvo de forma consistente por debajo de la basal a lo largo del estudio completo y se acompañó de una reducción significativa en

cuanto al uso de analgésicos. El deterioro de la Calidad de Vida fue significativamente menor en los pacientes tratados con ácido ibandronico comparados con aquellos tratados con placebo. En la Tabla 3 se presenta un resumen tabulado de estos resultados secundarios de eficacia.

Tabla 3 Resultados secundarios de eficacia (pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas)

| | Placebo n=158 | Ácido ibandronico 6 mg n=154 | Valor de p |
|----------------------|------------------|------------------------------------|------------|
| Dolor óseo * | 0,21 | -0,28 | p<0,001 |
| Uso de analgésicos * | 0,90 | 0,51 | p=0,083 |
| Calidad de vida * | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

* Cambio medio desde la basal hasta la última evaluación.

En pacientes tratados con ácido ibandronico, se observó una marcada reducción de los marcadores urinarios de resorción ósea (piridinolina y deoxipiridinolina) estadísticamente significativa en comparación con placebo.

En un ensayo con 130 pacientes con cáncer de mama metastásico se comparó la seguridad de la perfusión de ácido ibandronico durante 1 hora o durante 15 minutos. No se observaron diferencias en los indicadores de la función renal. El perfil general de efectos adversos del ácido ibandronico tras una perfusión de 15 minutos fue consistente con el perfil de seguridad conocido para perfusiones de mayor duración y no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con el uso de un tiempo de perfusión de 15 minutos.

En pacientes con cáncer con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min no se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido ibandronico en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente terminal es de al menos 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso es un 40-50% de la dosis circulante. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas en el plasma humano es aproximadamente un 87% por lo que es improbable una interacción con otros medicamentos producida por desplazamiento de dicha unión.

Biotransformación

No existe evidencia de que el ácido ibandronico se metabolice ni en animales ni en humanos.

Eliminación

El rango observado de las semividas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semivida terminal aparente se encuentra generalmente en el rango de 10-60 horas.

Sin embargo, los niveles plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos entre 3 y 8 horas tras la administración intravenosa u oral, respectivamente. No se ha observado acumulación sistémica cuando el ácido ibandrónico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico son similares en hombres y mujeres.

Raza

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

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandrónico en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal está relacionada con el aclaramiento de creatinina (CLcr). En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio estimado de creatinina = 21,2 ml/min), la media del AUC_{0-24h} ajustada a la dosis aumentó un 110 % en comparación con voluntarios sanos. En el ensayo clínico farmacológico WP18551, después de la administración de una dosis única intravenosa de 6 mg (durante 15 minutos de perfusión), la media de AUC₀₋₂₄, en pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina medio estimado= 68,1 ml/min) y con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina medio estimado= 41,2 ml/min) aumentó un 14% y 86% respectivamente comparado con voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina medio estimado = 120 ml/min). La media de la C_{max} no aumentó en pacientes con alteración renal leve y en pacientes con alteración renal moderada aumentó un 12 %. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr ≥ 50 y < 80 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr ≥ 30 y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No se dispone de datos farmacocinéticos con el ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandrónico dado que éste no se metaboliza pero es aclarado por excreción renal y captado por el hueso. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con alteración hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandrónico es aproximadamente un 87% a concentraciones terapéuticas, es improbable que una hipoproteïnemia en enfermedad hepática grave conduzca a incrementos clínicamente significativos de la concentración plasmática libre.

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

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

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia clínica. Como ocurre con otros bifosfonatos, se ha identificado el riñón como órgano diana primario en cuanto a toxicidad sistémica se refiere.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad:

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

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa. 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. Las reacciones adversas del ácido ibandrónico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son los que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron una disminución del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia), incremento en modificaciones viscerales (síndrome pelvis renal uréter) así como anomalías en la dentición en la generación F1 en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Sodio acetato trihidrato
Ácido acético glacial
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, el ácido ibandrónico concentrado para solución para perfusión debe diluirse sólo con solución isotónica de cloruro de sodio o con solución de glucosa al 5%.

El ácido ibandrónico concentrado para solución para perfusión no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física de uso tras la dilución en 9 mg/ml solución de cloruro de sodio (al 0,9%) o de glucosa al 5% durante 36 horas a 25°C y entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser empleado de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, consulte la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 6 ml de vidrio (tipo I) con tapón de caucho etileno tetrafluoretileno y sellos de aluminio con tapa desmontable color lila. Se suministra en envases de 1 vial con 2 ml de concentrado.

Vial de 6 ml de vidrio (tipo I) con tapón de caucho de etileno tetrafluoretileno y sellos de aluminio con tapa desmontable color rosa. Se suministra en envases de 1, 5 o 10 viales con 6 ml de concentrado.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización :19 de noviembre 2012

Fecha la la última renovación: 18 de septiembre de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXT

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada ml de solución contiene 1 mg de ácido ibandrónico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (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

A los pacientes tratados con ácido ibandrónico se les debe entregar el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Posología

La dosis recomendada es de 3 mg de ácido ibandrónico, 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 del ácido ibandrónico 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 del ácido ibandrónico inyectable a pacientes con creatinina sérica superior a 200 µmol/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 del ácido ibandrónico en niños menores de 18 años y el ácido ibandrónico no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Forma de administración

Por vía intravenosa durante 15 – 30 segundos, cada tres meses.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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 ácido ibandrónico vía intrarterial o paravenosa ya que esto podría causar daño en los tejidos.

Hipocalcemia

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

Antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandrónico 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 ácido ibandrónico intravenoso.

Cuando se administre la inyección intravenosa de ácido ibandrónico 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 ácido ibandrónico inyectable en pacientes con creatinina sérica por encima de 200 μmol (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 han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) muy rara vez en el periodo de postcomercialización en pacientes que recibieron ácido ibandróico para osteoporosis (ver sección 4.8).

El inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento se debe demorar en pacientes con lesiones de tejido blando abiertas no cicatrizadas en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes, se recomienda la realización de un examen dental y una evaluación individual de beneficio-riesgo antes del tratamiento con ácido ibandróico en pacientes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo cuando se evalúa el riesgo de un paciente de desarrollar osteonecrosis mandibular:

- Potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo de compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo de administración parenteral) y dosis acumulada de terapia de resorción ósea.
- Afecciones comórbidas al cáncer (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo
- Terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello. Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, dentaduras, prótesis dentales mal ajustadas, historia de enfermedad dental, procesos dentales invasivos, p. ej. extracciones dentales.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una higiene bucal buena, someterse a controles dentales habituales e informar inmediatamente de cualquier síntoma bucal como, por ejemplo, movilidad dental, dolor o inflamación, o llagas que no se curan o flujo durante el tratamiento. Durante el tratamiento, los procesos dentales invasivos se deben realizar después de una consideración cuidadosa y se debe evitar cerca de la administración del ácido ibandróico.

El plan de tratamiento de los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en osteonecrosis mandibular. Se debe considerar la interrupción provisional del tratamiento con ácido ibandróico hasta que se resuelva la afección y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ello siempre que sea posible.

Osteonecrosis del canal auditivo externo

Se ha informado de osteonecrosis del canal auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en relación con la terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos que se presentan con síntomas del oído incluidas infecciones crónicas del oído.

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 (ver sección 4.8).

Fracturas atípicas de otros huesos largos

También se han notificado fracturas atípicas de otros huesos largos, como el cúbito y la tibia, en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. Igual que con las fracturas femorales atípicas, estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico antes de presentar una fractura completa. En casos de fractura de cúbito, esta puede ir asociada con una sobrecarga repetitiva por el uso prolongado de andadores (ver sección 4.8).

Excipiente con efecto conocido

El ácido ibandronico inyectable 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 isoenzimas principales 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 experimenta ninguna biotransformación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El ácido ibandronico es solo para uso en mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

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 ácido ibandronico 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. No se debe utilizar ácido ibandronico durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía oral, el ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico 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 el ácido ibandrónico no tenga efecto, o éste sea insignificante, sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves notificadas son la reacción anafiláctica / shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular y ocular, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas de 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 (ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una lista completa de reacciones adversas conocidas.

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 ácido ibandrónico 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 el ácido ibandrónico 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.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órgano y por 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.

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

| Sistema de Clasificación de Órgano | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|--|---|--|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | | Exacerbación de asma | Reacción de hipersensibilidad | Reacción /shock anafiláctico*† | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hipocalcemia† | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | | | | |
| Trastornos oculares | | | Inflamación ocular*† | | |
| Trastornos vasculares | | Flebitis/tromb oflebitis | | | |
| Trastornos gastrointestinales | Gastritis, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Estreñimiento | | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea | | Angioedema, Hinchazón facial/edema, Urticaria | Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa† | |
| Trastornos musculoesqueléticos, y 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*† Osteonecrosis del canal auditivo externo (reacción adversa de clase bifosfonato)† | Fracturas atípicas de huesos largos que no sean el fémur |
| 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 han notificado casos de osteonecrosis mandibular predominantemente en pacientes oncológicos tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, tal como el ácido ibandronico (ver sección 4.4). Se ha informado de casos de osteonecrosis mandibular en el periodo de postcomercialización del ácido ibandronico.

Fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas

Aunque no se conoce bien su fisiopatología, la evidencia de estudios epidemiológicos sugiere un aumento del riesgo de fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias atípicas con el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos para la osteoporosis posmenopáusica, especialmente más allá de los tres a cinco años de uso. El riesgo absoluto de fracturas de huesos largos subtrocantéricas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase del grupo de los bisfosfonatos) sigue siendo muy bajo.

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 ácido ibandronico intravenoso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V

4.9 Sobredosis

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

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 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 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 ibandrónico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones in vivo, el ácido ibandrónico 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 ibandrónico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. 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 ibandrónico entre 9 - 10 semanas, se han confirmado en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandrónico demostró eficacia anti-fractura.

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 telopeptidos 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.

La inyección intravenosa de ácido ibandrónico disminuye los niveles séricos de telopeptidos 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 ácido ibandrónico 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.

Ácido ibandrónico 3 mg inyectable cada 3 meses

Densidad mineral ósea (DMO)

En el ensayo (BM16550) a dos años, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad, realizado en mujeres posmenopáusicas (1.386 mujeres entre 55-80 años) con osteoporosis (valor lumbar basal, T- score por debajo de -2,5 DE), el ácido ibandrónico 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 | |
|---|---|---|---|---|
| Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI] | 2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=377) | Ácido ibandronico 3 mg inyectable cada 3 meses (N=365) | 2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=334) | Ácido ibandronico 3 mg inyectable cada 3 meses (N=334) |
| 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 $p < 0,001$ el ácido ibandronico 3 mg inyectable demostró ser superior a la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico 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 en el brazo de dosis oral de 2,5 mg diarios ($p = 0,001$).

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 ≥ 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 el ácido ibandronico 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 ibandronico.

Comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico 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 ibandronico en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como régimen exploratorio. El ácido ibandronico 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 ibandronico 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 % 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 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) | 2,75 % (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 ibandronico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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 administrando diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico.

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 ibandrónico administrados diariamente.

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

El ácido ibandrónico 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 ibandrónico 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 ibandrónico 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 (ver sección 4.5). Además, el ácido ibandrónico 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 ácido ibandronico 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 ácido ibandronico en pacientes menores de 18 años.

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 teratogénico 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 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. 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

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

6.3 Período de validez

3 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 de vidrio incoloro, con 3 ml de solución inyectable, dotada de un tapón gris tipo émbolo de caucho.

Disponible en envase de 1 jeringa precargada y aguja para inyección o 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 noviembre 2012

Fecha la la última renovación: 18 de septiembre de 2017

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 <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Ácido ibandronico Accord 2 mg y 6 mg concentrado para solución para perfusión (para indicaciones oncológicas):

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

Ácido ibandronico Accord 3 mg solución inyectable (para indicaciones de osteoporosis)

Producto medicinal sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)

El requisito de enviar los informes periódicos de actualización de seguridad para este medicamento se establece en la lista de las fechas de referencia de la Unión (lista EURD) dispuesta en el artículo 107c (7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal Web de medicamentos europeos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluida en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales para reducir al mínimo los riesgos

El titular de la autorización de comercialización garantizará que se implemente una tarjeta recordatorio para el paciente relativa a la osteonecrosis mandibular.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solución para perfusión EFG
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como de sodio monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial (2 mg/2 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para perfusión intravenosa previa dilución.

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 el alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Leer el prospecto para la caducidad tras la dilución.

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 |
|--|

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

| |
|--|
| 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|--|

EU/1/12/798/001

| |
|---------------------------|
| 13. NÚMERO DE LOTE |
|---------------------------|

Lote

| |
|--|
| 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN |
|--|

| |
|---------------------------------|
| 15. INSTRUCCIONES DE USO |
|---------------------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE |
|-----------------------------------|

[Se acepta la justificación para no incluir en Braille]

| |
|--|
| 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D |
|--|

<Código de barras 2D que lleva el identificador único incluido.>

| |
|---|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES |
|---|

PC:
SN:
NN:

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

VIAL

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

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado estéril EFG
ácido ibandrónico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGOS DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg/2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solución para perfusión EFG
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como sodio monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial (6 mg/6 ml)

5 vial (6 mg/6 ml)

10 vial (6 mg/6 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para perfusión intravenosa previa dilución.

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:

Leer el prospecto para la caducidad tras la dilución.

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 |
|--|

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

| |
|--|
| 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|--|

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

| |
|---------------------------|
| 13. NÚMERO DE LOTE |
|---------------------------|

Lote:

| |
|--|
| 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN |
|--|

| |
|---------------------------------|
| 15. INSTRUCCIONES DE USO |
|---------------------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE |
|-----------------------------------|

[Se acepta la justificación para no incluir en Braille]

| |
|--|
| 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D |
|--|

<Código de barras 2D que lleva el identificador único incluido.>

| |
|---|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES |
|---|

PC:
SN:
NN:

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

VIAL

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

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado estéril EFG
ácido ibandrónico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGOS DE DONACIÓN Y DE PRODUCTO>

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 mg/6 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR-****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ácido ibandróico Accord 3 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
Ácido ibandróico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro de sodio, ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, 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 |
|--|

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

| |
|--|
| 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|--|

EU/1/12/798/005 1 jeringa precargada
EU/1/12/798/006 4 jeringas precargadas

| |
|---------------------------|
| 13. NÚMERO DE LOTE |
|---------------------------|

Lote

| |
|--|
| 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN |
|--|

| |
|---------------------------------|
| 15. INSTRUCCIONES DE USO |
|---------------------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE |
|-----------------------------------|

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

| |
|--|
| 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D |
|--|

<Código de barras 2D que lleva el identificador único incluido.>

| |
|---|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES |
|---|

PC:
SN:
NN:

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

JERINGAS PRECARGADAS

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

Ácido ibandróico Accord 3 mg inyectable EFG
Ácido ibandróico
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solución para perfusión EFG

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solución para perfusión EFG

ácido ibandrónico

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 a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

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

1. Qué es el Ácido Ibandrónico Accord y para qué se utiliza

El Ácido Ibandrónico Accord contiene como principio activo ácido ibandrónico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

El Ácido Ibandrónico Accord está indicado en adultos y se le ha recetado si tiene cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos (llamado "metástasis óseas").

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

También se le puede recetar Ácido Ibandrónico Accord si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

El Ácido Ibandrónico Accord actúa reduciendo la cantidad de calcio que se pierde de sus huesos. Esto ayuda a frenar que sus huesos se hagan más débiles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Ácido Ibandrónico Accord

No reciba Ácido Ibandrónico Accord:

- si es alérgico al ácido ibandrónico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se mencionan en la sección 6
- si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en la sangre

No reciba este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir **Ácido Ibandrónico Accord**.

Advertencias y precauciones:

Se ha informado muy rara vez de un efecto secundario denominado osteonecrosis mandibular (daño óseo de la mandíbula) en el periodo de postcomercialización de pacientes que recibieron ácido ibandrónico para afecciones relacionadas con el cáncer. La osteonecrosis mandibular también puede producirse después de dejar el tratamiento.

Es importante intentar prevenir el desarrollo de la osteonecrosis mandibular ya que es una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, hay algunas precauciones que debe adoptar.

Antes de recibir el tratamiento, consulte a su médico/enfermera (profesional sanitario) si:

- tiene cualquier problema con la boca o los dientes como mala salud dental, enfermedad periodontal o una extracción dental planificada
- no recibe asistencia dental habitual o no ha tenido una revisión dental durante un tiempo prolongado
- es fumador/a (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- se le ha tratado con anterioridad con bifosfonato (usado para tratar o prevenir trastornos óseos)
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tal como prednisolona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico puede pedirle que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandrónico.

Mientras se le trata, debe mantener una buena higiene bucal (incluido un cepillado regular de los dientes) y recibir exámenes dentales rutinarios. Si tiene dentadura postiza debe asegurarse de que este correctamente ajustada. Si está recibiendo un tratamiento dental o se someterá a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca del tratamiento dental y comunique a su dentista que le están tratando con ácido ibandrónico.

Póngase en contacto con su médico y dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema con la boca o dientes tal como un diente suelto, dolor o inflamación, llagas que no cicatrizan o flujo, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis mandibular.

También se han comunicado fracturas atípicas de huesos largos, como el hueso del antebrazo (cúbito) y de la espinilla (tibia), en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con ibandronato. Estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor en la zona de la fractura antes de presentar una fractura completa.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar el Ácido Ibandrónico Accord

- si es alérgico a cualquier otro bifosfonato
- si tiene niveles altos o bajos de vitamina D, calcio o de cualquier otro mineral
- si tiene problemas de riñón
- si tiene problemas de corazón y su médico le ha recomendado limitar la ingesta diaria de líquidos.

Se han observado casos graves, algunas veces mortales de reacción alérgica, en pacientes tratados con ácido ibandrónico intravenoso.

Debe avisar inmediatamente a su médico o enfermero 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, náuseas y vómitos (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No se debe usar Ácido Ibandrónico Accord en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Ácido Ibandrónico Accord con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos. Esto es porque el Ácido Ibandrónico Accord puede afectar la forma en la que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar la forma en la que el Ácido Ibandrónico Accord actúa.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está recibiendo un tipo de antibiótico inyectado denominado "aminoglucósido" como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como el Ácido Ibandrónico Accord pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

Embarazo y lactancia

No reciba Ácido Ibandrónico Accord si está embarazada, planeando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. 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 el Ácido Ibandrónico Accord no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

El medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo recibir Ácido Ibandrónico Accord

Administración de este medicamento

- El Ácido Ibandrónico Accord es normalmente administrado por un médico u otro personal sanitario con experiencia en el tratamiento del cáncer
- se administra mediante perfusión dentro de la vena

Su médico podría hacerle análisis de sangre periódicos mientras está recibiendo Ácido Ibandrónico Accord. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Ácido Ibandrónico Accord que le administrará dependiendo de su enfermedad.

Si tiene un cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos, la dosis recomendada es de 6 mg cada 3-4 semanas, administrados mediante perfusión dentro de la vena durante al menos 15 minutos.

Si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor, la dosis recomendada es una administración única de 2 mg o 4 mg, dependiendo de la gravedad de su enfermedad. Se debe administrar el medicamento mediante perfusión dentro de la vena durante dos horas. Se puede considerar repetir con otra dosis en caso de una respuesta insuficiente o si su enfermedad vuelve a aparecer.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- 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 raros (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].
- informe a su médico si tiene dolor de oído, flujo en el oído y/o infección en el oído. Podrían ser signo de daño óseo en el oído.
- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida (ver sección 2)
- reacciones adversas graves en la piel

De frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- ataque de asma

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 personas)

- síntomas tipo gripal, incluyendo fiebre, escalofríos y tiritona, sensación de malestar, fatiga, dolor de huesos, de músculos y de articulaciones. Estos síntomas suelen desaparecer en un par de horas o días. Consulte a su enfermera o médico si cualquier efecto llega a ser molesto o dura más de un par de días
- aumento de la temperatura corporal
- dolor de estómago, indigestión, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como la Gamma GT o creatinina
- un problema de corazón llamado “bloqueo de rama”
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o de debilidad
- sed, dolor de garganta, alteraciones del gusto
- hinchazón de piernas o pies
- dolor en las articulaciones, artritis, u otros problemas en las articulaciones
- problemas en la glándula paratiroidea
- cardenales
- infecciones
- un problema en sus ojos que se llama cataratas
- alteraciones en la piel
- alteraciones dentales.

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

- temblores o tiritona
- disminución excesiva de la temperatura corporal (hipotermia)
- una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro que se llama “alteración cerebrovascular” (infarto o hemorragia cerebral)
- alteraciones cardiovasculares (incluyendo palpitaciones, ataque al corazón, hipertensión (alta tensión arterial), venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas ("anemia")
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón ("linfodema")
- líquido en los pulmones
- problemas de estómago como "gastroenteritis" o "gastritis"
- piedras en la vesícula biliar
- incapacidad de orinar (orina), cistitis (inflamación de la vejiga)
- migraña
- dolor en los nervios, lesión en la raíz nerviosa
- sordera

- aumento de la sensibilidad a los estímulos del sonido, del gusto, del tacto o a los cambios de olor
- dificultad al tragar
- úlceras en la boca, labios hinchados ("quelitis"), aftas orales
- picor o cosquilleo alrededor de la boca
- dolor en la pelvis, secreción, picor o dolor vaginal
- crecimiento de la piel llamado "neoplasia benigna de piel"
- pérdida de memoria
- alteraciones del sueño, ansiedad, inestabilidad afectiva o cambios de humor
- erupción cutánea
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (bolsa llena de líquido en el riñón).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación del Ácido Ibandrónico Accord

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Tras la dilución

se ha demostrado la estabilidad química y física de uso tras la dilución en solución de cloruro de sodio al 0,9% o de glucosa al 5% durante 36 horas a 25°C y entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada de inmediato. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso serán responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición del Ácido Ibandrónico Accord

- El principio activo es ácido ibandrónico.

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solución para perfusión

Un vial con 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como 2,25 mg de ibandronato de sodio monohidrato).

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solución para perfusión

Un vial con 6 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como 6,75 mg de ibandronato de sodio monohidrato).

- Los demás componentes son: cloruro de sodio, sodio acetato trihidrato, ácido acético glacial, agua para preparaciones inyectables

Aspecto del Ácido Ibandrónico Accord y contenido del envase

El Ácido Ibandrónico Accord es concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Solución incolora y transparente.

Se presenta como en viales de vidrio (tipo I) con tapón de caucho y sellos de aluminio con tapa desmontable.

Ácido Ibandrónico Accord 2 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 2 ml de concentrado. Cada envase contiene 1 vial.

Ácido Ibandrónico Accord 6 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 6 ml de concentrado. Se suministra en envases que contienen 1, 5 o 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

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 <https://www.ema.europa.eu/>.

La siguiente información está dirigida solamente a profesionales sanitarios**Dosificación: Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas**

La dosis recomendada para la prevención de efectos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas es de 6 mg por vía intravenosa cada 3-4 semanas. La dosis se debe perfundir durante al menos 15 minutos.

Pacientes con insuficiencia renal.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{CLcr} \geq 50$ y < 80 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CLcr} \geq 30$ y < 50 ml/min) o con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

| Aclaramiento de Creatinina (ml/min) | Dosis | Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión |
|-------------------------------------|---|---|
| ≥ 50 $\text{CLcr} < 80$ | 6 mg (6 ml de concentrado para solución para perfusión) | 100 ml durante 15 minutos |
| ≥ 30 $\text{CLcr} < 50$ | 4 mg (4 ml de concentrado para solución para perfusión) | 500 ml durante 1 hora |
| < 30 | 2 mg (2 ml de concentrado para solución para perfusión) | 500 ml durante 1 hora |

¹ Solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%

² Administración cada 3-4 semanas

No se ha estudiado un tiempo de perfusión de 15 minutos en pacientes con cáncer con un $\text{CLcr} < 50$ ml/min.

Dosificación: Tratamiento de hipercalcemia inducida por tumores

El Ácido Ibandrónico Accord se administra en un entorno hospitalario. La dosis será determinada por el médico que tendrá en cuenta los siguientes factores:

Antes del tratamiento con Ácido Ibandrónico Accord, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Deberá tenerse en cuenta tanto la gravedad de la hipercalcemia como el tipo de tumor. En la mayoría de pacientes que presentan una hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos fue 6 mg, pero esta dosis no aporta ningún beneficio adicional en términos de eficacia.

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

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mmol/l)} = \text{calcio sérico (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albúmina (g/l)}] + 0,8$$

O

$$\text{Calcio sérico corregido por la albúmina (mg/dl)} = \text{calcio sérico (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmina (g/dl)}].$$

Para convertir el valor del calcio sérico corregido por la albúmina de mmol/l en mg/dl, hay que multiplicar por 4.

En la mayoría de los casos, un nivel aumentado de calcio sérico puede reducirse a niveles normales en un plazo de 7 días. La mediana del tiempo hasta la recaída (nuevo aumento por encima de 3 mmol/l

del nivel sérico de calcio sérico corregido por la albúmina) fue de 18 - 19 días para las dosis de 2 mg y 4 mg. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 26 días con la dosis de 6 mg.

Método y vía de administración

El Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa.

Para ello, el contenido del vial debe usarse de la siguiente manera:

- Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas- añadir a 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o a 100 ml de solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante al menos 15 minutos. Ver la sección de dosificación arriba indicada para pacientes con alteración renal.
- Tratamiento de hipercalcemia inducida por tumores – añadir a 500 ml de solución isotónica de cloruro de sodio o 500 ml de solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, el Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro de sodio o con solución de dextrosa al 5%. No deben mezclarse con el Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión soluciones que contengan calcio.

Las soluciones diluidas son para un solo uso. Sólo se deben administrar soluciones transparentes y sin partículas.

Se recomienda que el producto se emplee inmediatamente una vez que haya sido diluido (ver punto 5 de este prospecto: “Conservación del Ácido Ibandrónico Accord”).

Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión se debe administrar por vía intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión por vía intra-arterial o extravasación venosa, ya que podría producir lesiones tisulares.

Frecuencia de administración

Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores, el Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión se administra generalmente como una perfusión única.

Para la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, la perfusión de Ácido Ibandrónico Accord se repite en intervalos de 3-4 semanas.

Duración del tratamiento

Un número limitado de pacientes (50 pacientes) recibieron una segunda perfusión por hipercalcemia. En caso de hipercalcemia recurrente o eficacia insuficiente puede considerarse la posibilidad de repetir el tratamiento.

Para pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, las perfusiones de Ácido Ibandrónico Accord se deben administrar cada 3-4 semanas. En los ensayos clínicos, el tratamiento se mantuvo hasta 96 semanas.

Sobredosis:

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con Ácido Ibandrónico Accord concentrado para solución para perfusión. Teniendo en cuenta que en los estudios preclínicos a dosis altas se observó que tanto el riñón como el hígado son órganos diana en cuanto a la toxicidad, se deben controlar la función renal y hepática

Una hipocalcemia clínicamente relevante (niveles muy bajos de calcio sérico) debe corregirse mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico.

Prospecto: información para el paciente

Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG Ácido ibandrónico

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. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es el Ácido Ibandrónico Accord y para qué se utiliza

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

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

Se le ha recetado Ácido Ibandrónico Accord 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 no beber demasiado alcohol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir el Ácido Ibandrónico Accord

No use el Ácido Ibandrónico Accord:

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

Advertencias y precauciones

Se ha informado muy rara vez de un efecto secundario denominado osteonecrosis mandibular (daño óseo de la mandíbula) en el periodo de postcomercialización de pacientes que recibieron ácido ibandrónico para osteoporosis. La osteonecrosis mandibular también puede producirse después de dejar el tratamiento.

Es importante intentar prevenir el desarrollo de la osteonecrosis mandibular ya que es una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, hay algunas precauciones que debe adoptar.

También se han comunicado fracturas atípicas de huesos largos, como el hueso del antebrazo (cúbito) y de la espinilla (tibia), en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con ibandronato. Estas fracturas se producen tras traumatismos mínimos o ningún traumatismo y algunos pacientes experimentan dolor en la zona de la fractura antes de presentar una fractura completa.

Antes de recibir el tratamiento, consulte a su médico/enfermera (profesional sanitario) si:

- tiene cualquier problema con la boca o los dientes como mala salud dental, enfermedad periodontal o una extracción dental planificada
- no recibe asistencia dental habitual o no ha tenido una revisión dental durante un tiempo prolongado
- es fumador/a (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- se le ha tratado con anterioridad con bifosfonato (usado para tratar o prevenir trastornos óseos)
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tal como prednisolona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico puede pedirle que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandrónico.

Mientras se le trata, debe mantener una buena higiene bucal (incluido un cepillado regular de los dientes) y recibir exámenes dentales rutinarios. Si tiene dentadura postiza debe asegurarse de que este correctamente ajustada. Si está recibiendo un tratamiento dental o se someterá a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca del tratamiento dental y comunique a su dentista que le están tratando con ácido ibandrónico.

Póngase en contacto con su médico y dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema con la boca o dientes tal como un diente suelto, dolor o inflamación, llagas que no cicatrizan o flujo, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis mandibular.

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con Ácido Ibandrónico Accord. Consulte a su médico antes de usar Ácido Ibandrónico Accord:

- 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 deberá tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Ácido Ibandrónico Accord. Si no pudiera, debe informar a su médico. También dígame a su dentista si tiene cáncer.

- 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 Ácido Ibandrónico Accord en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ácido Ibandrónico Accord

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

Embarazo y lactancia

El Ácido Ibandrónico Accord es solo para uso en mujeres postmenopáusicas, y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

No debe usar Ácido Ibandrónico Accord si está embarazada, o si cree que pudiera estarlo.

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 el Ácido Ibandrónico Accord no tenga efecto o éste sea despreciable sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ácido Ibandrónico Accord contiene sodio

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

3. Cómo usar el Ácido Ibandrónico Accord

La dosis recomendada de Ácido Ibandrónico Accord 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.

El Ácido Ibandrónico Accord inyectable debe administrarse en vena y no por cualquier otra vía.

Continuación del tratamiento con Ácido Ibandrónico Accord

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

El Ácido Ibandrónico Accord trata la osteoporosis sólo mientras usted recibe el tratamiento, incluso si usted no viera o sintiese la diferencia. Tras 5 años tomando el Ácido Ibandrónico Accord consulte con su médico si debe continuar tomando Ácido Ibandrónico Accord.

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

Si usted usa más Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord

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.

Si tiene preguntas adicionales sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.

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

Raros (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 raros (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].
- informe a su médico si tiene dolor de oído, flujo en el oído y/o infección en el oído. Podrían ser signo de daño óseo en el oído.
- reacción alérgica grave que puede suponer una amenaza para la vida (ver sección 2)
- reacciones adversas graves en la piel

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.
- sensación de fatiga y agotamiento
- síntomas tipo gripal, 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.

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
- ataques de asma
- síntomas de niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia), incluidos calambres o espasmos musculares y/o sensación de hormigueo en los dedos o alrededor de la boca

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- urticaria

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación del Ácido Ibandrónico Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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 del Ácido Ibandrónico Accord

- Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandrónico (como sodio monohidrato). Cada ml de solución contiene 1 mg de ácido ibandrónico.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido acético, acetato de sodio trihidrato, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase del Ácido Ibandrónico Accord

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

El Ácido Ibandrónico Accord está disponible en envases de 1 jeringa precargada y 1 aguja para inyección o 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 y fabricante

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Fecha de la última revisión de este prospecto: {fecha}

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Para más información por favor consulte la Ficha Técnica del producto.

Administración de Ácido Ibandrónico Accord 3 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

Ácido Ibandrónico Accord 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 rigurosamente la vía de administración intravenosa. 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.

Ácido Ibandrónico Accord 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 el Ácido Ibandrónico Accord se administra utilizando una vía intravenosa existente, la infusión intravenosa debe restringirse a solución isotónica salina o solución de 50 mg/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 de Ácido Ibandrónico Accord.

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

Ácido Ibandrónico Accord 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 Ácido Ibandrónico Accord 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 examinados periódicamente durante el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica habitual.

La solución inyectable sobrante, así como la jeringa y la aguja para inyección deberían desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.