

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 1 mg concentrado para solución para infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla con 1 mL de concentrado para solución para infusión contiene 1 mg de ácido ibadrónico monohidrato sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iasibon 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

El tratamiento con Iasibon debe ser únicamente iniciado por médicos 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 Iasibon, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico. 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 de tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio

sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/L ó ≥ 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:

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

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.

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.

Iasibon 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 (CLCr ≥ 50 y < 80 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr ≥ 30 y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 mL/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas (ver sección 5.2):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 mL de concentrado para solución para perfusión)	100 mL durante 15 minutos
≥ 30 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 sódico 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 CLCr < 50 mL/min.

Pacientes 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 de Iasibon 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.

Iasibon concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon 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 Iasibon 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/schock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandrónico intravenoso.

Cuando se administre la inyección intravenosa de Iasibon 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) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibandrónico para las indicaciones oncológicas (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibadrónico.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con lasibon. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración lasibon sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con lasibon hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas 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.

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 lasibon. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal, el calcio, el fosfato y el magnesio en los pacientes tratados con lasibon.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Excipientes con efecto conocido

lasibon 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 ibandronico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandronico se excreta sólo por vía renal y no 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 ibandronico 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, lasibon 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. lasibon 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 lasibon 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 ibandronico 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/ shock anafiláctico †**	exacerbación de asma
Trastornos endocrinos	Alteraciones paratiroideas				
Trastornos del	Hipo-	Hipofosfatemia			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
metabolismo y de la nutrición	hipocalcemia **				
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	Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis	Edema pulmonar, estridor			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental	Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, quelitis			
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteración cutánea, Equimosis	Rash, 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 de la conducto auditivo externo	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
				(efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, quiste renal			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de 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

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

Enfermedad seudogripal

En el síndrome seudogripal 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 en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Inflamación ocular

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

Reacción/shock anafiláctico

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

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 [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con lasibon 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 deberá 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: M05B A 06

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 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 demostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandronico sobre la osteolisis 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 ác. 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 demostrado 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 acontecimientos 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.

Variables primarias de eficacia

La variable principal del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue una variable compuesta que contempló los siguientes sub-componentes y acontecimientos 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 vetebrales

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más acontecimientos sucedidos en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los acontecimientos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este ensayo 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 acontecimientos 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 ensayo 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 acontecimientos 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 de lasibon 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 se estima que es de 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 semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida 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 ibandronico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandronico 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 ibandronico. Solamente se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandronico 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 AUC_{0-24} 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 \geq 50 y $<$ 80 mL/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr \geq 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 ibandronico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandronico 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 insuficiencia hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandronico 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 insuficiencia *renal*).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No se dispone de datos relativos al uso de Iasibon 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 ibandronico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó el recuento de espermatozoides a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg / kg / día y en las hembras a 1,2 mg / kg / día. Las reacciones adversas del ácido ibandronico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son las 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 sódico
Ácido acético glacial
Acetato sódico trihidrato
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

Iasibon no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Periodo de validez

5 años
Tras la reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Tras reconstitución: Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Iasibon 1 mg se presenta en envases con 1 ampolla (ampolla de 2 mL de vidrio tipo I).

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

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Greece

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/003

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

Fecha de la primera autorización: 21 de Enero de 2011
Fecha de la última revalidación: 30 de septiembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 2 mg concentrado para solución para infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla con 2 mL de concentrado para solución para infusión contiene 2 mg de ácido ibadrónico (como 2,25 mg de ácido ibandrónico, sal monosódica, monohidrato).

Excipiente(s):

Sodio (menos de 1 mmol por dosis).

Cada ampolla contiene 0,30019 mmol de sodio (como cloruro sódico y acetato sódico trihidratado).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iasibon 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

La terapia con Iasibon 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 Iasibon, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico. 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 de tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/L ó ≥ 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:

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

O bien

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

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.

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.

Iasibon 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 ($CLCr \geq 50$ y < 80 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CLCr \geq 30$ y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave ($CLCr < 30$ mL/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas (ver sección 5.2):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 $CLCr < 80$	6 mg (6 mL de concentrado para solución para perfusión)	100 mL durante 15 minutos
≥ 30 $CLCr < 50$	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 sódico 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 $CLCr < 50$ mL/min.

Pacientes 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 de Iasibon 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.

Iasibon concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon concentrado para solución para perfusión por vía intraarterial 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 Iasibon 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/schock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandrónico intravenoso.

Cuando se administre la inyección intravenosa de Iasibon 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) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibandrónico para las indicaciones oncológicas (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibadrónico.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con lasibon. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración lasibon sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con lasibon hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas 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.

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 lasibon. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos en los pacientes tratados con lasibon.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe prestar especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Excipientes con efecto conocido

lasibon 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 se biotransforma.

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, lasibon no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandrónico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad a dosis diarias altas (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que lasibon 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 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 ibandronico 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/ shock anafiláctico †**	exacerbación de asma
Trastornos endocrinos	Alteraciones paratiroideas				
Trastornos del metabolismo y de la	Hipo-hipocalcemia	Hipofosfatemia			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
nutrición	**				
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	Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis	Edema pulmonar, estridor			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dispepsia, dolor gastrointestinal, alteración dental	Gastroenteritis, gastritis, ulceración bucal, disfagia, quelitis			
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteración cutánea, Equimosis	Rash, 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 de la conducto auditivo externo (efecto de clase	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
				del grupo de los bisfosfonatos)†	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, quiste renal			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de 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

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

Enfermedad seudogripal

En el síndrome seudogripal 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 en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Inflamación ocular

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

Reacción/shock anafiláctico

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

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 [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con lasibon 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 deberá 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: M05B A 06

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 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 demostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandronico sobre la osteolisis 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 ác. 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 demostrado 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 acontecimientos 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.

Variables primarias de eficacia

La variable principal del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue una variable compuesta que contempló los siguientes sub-componentes y acontecimientos 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 vetebrales

El análisis del SMPR se ajustó por tiempo y consideró que uno o más acontecimientos sucedidos en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los acontecimientos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este ensayo 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 acontecimientos 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 ensayo 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 acontecimientos 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 de lasibon 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 se estima que es de 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 semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida 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 ibandronico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandronico 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 ibandronico. Solamente se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandronico 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 AUC_{0-24} 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 ibandronico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandronico 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 insuficiencia hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandronico 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 insuficiencia *renal*).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No se dispone de datos relativos al uso de Iasibon 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 ibandronico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandronico disminuyó el recuento de espermatozoides a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg / kg / día y en las hembras a 1,2 mg / kg / día. Las reacciones adversas del ácido ibandronico determinadas en estudios de toxicidad reproductora en ratas son las 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 sódico
Ácido acético glacial
Acetato sódico trihidrato
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

Iasibon no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Periodo de validez

5 años
Tras la reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Tras reconstitución: Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Iasibon 2 mg se presenta en envases con 1 ampolla (ampolla de 4 mL de vidrio tipo I).

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

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Greece

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/004

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

Fecha de la primera autorización: 21 de Enero de 2011
Fecha de la última revalidación: 30 de septiembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 6 mg concentrado para solución para infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 6 mL de concentrado para solución para infusión contiene 6 mg de ácido ibadrónico (como 6,75 mg de ácido ibandrónico, sal monosódica, monohidrato).

Excipiente(s):

Sodio (menos de 1 mmol por dosis).

Cada vial contiene 0,90054 mmol de sodio (como cloruro sódico y acetato sódico trihidratado).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iasibon 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

La terapia con Iasibon 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 Iasibon, el paciente debe ser rehidratado adecuadamente con 9 mg/mL (0,9%) de solución de cloruro sódico. 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 de tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/L ó ≥ 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:

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

O bien

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

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.

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.

Iasibon 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 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 sódico 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.

Pacientes 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 de Iasibon 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.

Iasibon concentrado para solución para perfusión debe administrarse como perfusión intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon 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 Iasibon 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/schock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandrónico intravenoso.

Cuando se administre la inyección intravenosa de Iasibon 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) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibadrónico para las indicaciones oncológicas (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibadrónico.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con lasibon. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración lasibon sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con lasibon hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas 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.

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 Iasibon. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos en los pacientes tratados con Iasibon.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Se debe prestar especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Excipientes con efecto conocido

Iasibon 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 se biotransforma.

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, Iasibon no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandróico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandróico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandróico 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 lasibon 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 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 ibandróico 2 mg y 4 mg. Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 152 pacientes tratados con ácido ibandróico 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 ibandróico 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/ shock 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, hipertonía, hiperestesia, parestesia peribucal, parosmia			
Trastornos oculares	Cataratas		Inflamación ocular†**		
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera			
Trastornos cardíacos	Bloqueo de rama	Isquemia miocárdica, alteración cardiovascular, palpitaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis	Edema pulmonar, estridor			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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	Rash, 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 de la conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†	
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, quiste renal			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de 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

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

Enfermedad seudogripal

En el síndrome seudogripal 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 en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Inflamación ocular

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

Reacción/shock anafiláctico

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

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 [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

Hasta el momento no hay experiencia de intoxicación aguda con lasibon 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 deberá 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: M05B A 06

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 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 demostrado que el efecto inhibitor del ácido ibandronico sobre la osteolisis 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 ác. 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 demostrado 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 acontecimientos 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.

Variables primarias de eficacia

La variable principal del ensayo fue el índice del periodo de morbilidad esquelético (*skeletal morbidity period rate*, SMPR). Este fue una variable compuesta que contempló los siguientes sub-componentes y acontecimientos 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 acontecimientos sucedidos en un periodo único de 12 semanas podían estar potencialmente relacionados. Los acontecimientos múltiples fueron por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis. Los datos provenientes de este ensayo 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 acontecimientos 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 ensayo 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 acontecimientos 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 de lasibon 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 se estima que es de 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 semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida 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 ibandronico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandronico 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 ibandronico. Solamente se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición al ácido ibandronico 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 AUC_{0-24} 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 ($CLCr \geq 50$ y < 80 mL/min). Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada ($CLCr \geq 30$ 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 ibandronico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandronico 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 insuficiencia hepática. Además, como la unión a proteínas del ácido ibandronico 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 insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

No se dispone de datos relativos al uso de Iasibon 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 ibandronico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado evidencia de toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas 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. Las reacciones adversas del ácido ibandronico 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 sódico
Ácido acético glacial
Acetato sódico trihidrato
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

Lasibon no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

6.3 Periodo de validez

5 años
Tras la reconstitución: 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Tras reconstitución: Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lasibon 6 mg se presenta en envases con 1, 5 y 10 viales (vial de 9 mL de vidrio tipo I con tapón de caucho de bromobutilo).

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

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Grecce

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/005

EU/1/10/659/006

EU/1/10/659/007

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

Fecha de la primera autorización: 21 de Enero de 2011

Fecha de la última revalidación: 30 de septiembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandronico, (como monohidrato sódico).

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 0.86 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos redondos biconvexos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iasibon 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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 50 mg al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{Cr} \geq 50$ y < 80 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{Cr} \geq 30$ y < 50 mL/min) se recomienda un ajuste de la dosis a un comprimido recubierto con película de 50 mg cada dos días (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), la dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 50 mg una vez por semana. Ver instrucciones posológicas, antes indicadas.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años).

No es preciso ajustar la posología (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos de Iasibon deben ingerirse después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y antes de la primera comida o bebida del día. Se evitará, por las mismas razones, la ingestión de productos medicinales o suplementos (incluidos los de calcio) antes de la administración de Iasibon. El ayuno se continuará durante al menos 30 minutos después de tomar el comprimido. Durante el tratamiento con Iasibon se podrá ingerir agua en cualquier momento (ver sección 4.5).

No se debe utilizar agua con una alta concentración de calcio. Si hay duda en cuanto a los niveles de calcio potencialmente altos en el agua del grifo (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con bajo contenido mineral.

- Los comprimidos se ingerirán enteros con un vaso lleno de agua (de 180 a 240 mL) y el paciente debe permanecer en posición erguida, bien de pie o sentado.
- El paciente no se podrá tumbar hasta que hayan transcurrido 60 minutos desde la toma de Iasibon.
- Los comprimidos no se deben masticar, ni chupar, ni triturar, porque podrían causar úlceras bucofaríngeas.
- El agua es la única bebida que se puede administrar con Iasibon. Hay que recordar que ciertas aguas minerales contienen una mayor cantidad de calcio y que, por tanto, no deben utilizarse.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Antes de iniciar el tratamiento con Iasibon se debe tratar de forma efectiva la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todos los pacientes reciban un aporte suficiente de calcio y de vitamina D. Si el aporte por la dieta es insuficiente, se suministrarán suplementos de calcio y/o de vitamina D.

Irritación gastrointestinal

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

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado experiencias adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de experiencias adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

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

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

Ácido acetilsalicílico y AINES

Dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibadrónico para las indicaciones oncológicas (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibadrónico.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Iasibon. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración Iasibon sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Iasibon hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

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.

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 Iasibon. Aun así, de acuerdo con la evaluación clínica individual de cada paciente, se recomienda monitorizar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos en los pacientes tratados con Iasibon.

Trastornos hereditarios raros

Los comprimidos de Iasibon contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos

Debe prestarse especial atención a los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros bifosfonatos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre el medicamento y los alimentos

Los productos que contienen calcio y otros cationes polivalentes (como el aluminio, el magnesio y el hierro), incluidas la leche y ciertos alimentos, pueden interferir en la absorción de los comprimidos de Iasibon. Por eso, la ingestión de estos productos, incluso de los alimentos, se retrasará hasta pasados 30 minutos como mínimo tras la administración oral de Iasibon.

Como la biodisponibilidad de Iasibon se reduce en un 75% si los comprimidos se administran 2 horas después de una comida habitual, se recomienda ingerirlos tras el ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y prolongar luego dicho ayuno durante al menos 30 minutos (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos

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

Antagonistas de H₂ u otros medicamentos que aumentan el pH gástrico

La ranitidina por vía intravenosa aumenta alrededor de un 20% la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y de mujeres posmenopáusicas, probablemente como consecuencia de la disminución de la acidez gástrica (este aumento está comprendido dentro de la variabilidad normal de la biodisponibilidad del ácido ibandrónico). No obstante, no es necesario ningún ajuste de la dosis de Iasibon si se administra junto con antagonistas de H₂ u otros medicamentos que aumenten el pH gástrico.

Ácido acetilsalicílico y AINEs

Dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante (ver sección 4.4).

Aminoglucósidos

Se recomienda precaución en caso de que los bifosfonatos se administren con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados. 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. Por lo tanto, Iasibon no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos de los efectos del ácido ibandrónico en humanos. En estudios sobre la función reproductora en ratas por vía oral, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad a dosis diarias altas (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que Iasibon 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, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver sección 4.4).El

tratamiento fue comúnmente asociado con una disminución del calcio sérico por debajo del rango normal (hipocalcemia), seguido de dispepsia.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas de dos ensayos clínicos pivotaes Fase III (Prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas: 286 pacientes tratados oralmente con Iasibon 50 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 en la administración oral de Iasibon

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad, broncoespasmo†, angioedema Reacción /shock anafiláctico*†	exacerbación de asma
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia **				
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, disgeusia (alteración del gusto)			
Trastornos oculares			Inflamación ocular†**		
Trastornos gastrointestinales	esofagitis, dolor abdominal, dispepsia, náuseas	Hemorragia, úlcera duodenal, gastritis, disfagia, sequedad de boca			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†)	Osteonecrosis mandibular†**, Osteonecrosis de la conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†	
Trastornos renales y urinarios		Azoemia (uremia)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor torácico, enfermedad seudogripal, malestar, dolor			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Aumento de la hormona paratiroidea en sangre			

**Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

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

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico (ver sección 4.4.). Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización de ácido ibandronico.

Inflamación ocular

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

Reacción/shock anafiláctico

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

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 [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Iasibon. No obstante, la sobredosificación oral podría ocasionar alteraciones digestivas altas, es decir, molestias de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. Se administrará leche o antiácidos para fijar Iasibon. Debido al riesgo de irritación esofágica, no se inducirá el vómito y el paciente permanecerá en una posición completamente erecta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05B A 06

El ácido ibandronico pertenece al grupo de los bifosfonatos, que actúa específicamente sobre el hueso. Su efecto selectivo sobre el tejido óseo depende de la elevada afinidad de los bifosfonatos por el mineral

óseo. Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica, aunque el mecanismo exacto de acción todavía no está claro.

In vivo, el ácido ibandronico evita la destrucción ósea inducida experimentalmente causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. La inhibición de la resorción ósea endógena también se ha documentado mediante estudios cinéticos con ⁴⁵Ca y mediante la liberación de la tetraciclina radiactiva previamente incorporada al hueso.

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

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

Los ensayos clínicos de los pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas han demostrado que existe un efecto inhibitorio dosis dependiente de la osteolisis del hueso, expresado por los marcadores de resorción ósea, así como un efecto dosis dependiente sobre los acontecimientos óseos.

La prevención de acontecimientos óseos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con ácido ibandronico 50 mg comprimidos se ha examinado en dos ensayos de fase III, aleatorizados y controlados con placebo, con una duración de 96 semanas. Se distribuyó al azar el tratamiento con placebo (277 pacientes) o 50 mg de ácido ibandronico (287 pacientes) en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas confirmadas radiológicamente. Los resultados de estos ensayos se resumen a continuación.

Variables primarias de eficacia

La variable primaria de estos ensayos fue la tasa periódica de morbilidad esquelética (SMPR). Esta fue una variable compuesta que contempló los siguientes sub-componentes y acontecimientos óseos relacionados (SRE):

- radioterapia del hueso para tratar fracturas declaradas o próximas a producirse
- cirugía ósea para el tratamiento de fracturas
- fracturas vertebrales
- fracturas no vertebrales

El análisis de la SMPR se ajustó según el tiempo y consideró en que uno o más acontecimientos sucedidos en un período único de 12 semanas podrían estar potencialmente relacionados. Los acontecimientos múltiples fueron, por tanto contabilizados una única vez para el propósito de este análisis en un período determinado de 12 semanas. Los datos agrupados de estos estudios demostraron una ventaja significativa de ácido ibandronico (50 mg por vía oral) sobre el placebo en la reducción de los SRE medidos por la SMPR (p=0,041). Asimismo, el riesgo de que los pacientes tratados con ácido ibandronico experimentaran SRE disminuyó en un 38% con respecto al grupo del placebo (riesgo relativo de 0,62, p=0,003). La tabla 2 resume los resultados de eficacia.

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

	Todos los eventos esqueléticos relacionados (SREs)		
	Placebo n=277	Ácido ibandronico 50 mg n=287	Valor de p
SMPR (por paciente-año)	1,15	0,99	p=0,041
Riesgo relativo de SRE	-	0,62	p=0,003

VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA

Se observó una mejoría estadísticamente significativa del dolor óseo con ácido ibandronico 50 mg con respecto al placebo. La reducción del dolor se mantuvo de forma consistente por debajo de la basal a lo largo del ensayo completo y se acompañó de una reducción significativa en cuanto al uso de analgésicos, comparado con placebo. El deterioro de la Calidad de Vida y del estado funcional según la OMS fue significativamente menor en los pacientes tratados con ácido ibandronico comparado con placebo. Las concentraciones urinarias del marcador de resorción ósea CTx (telopéptido C-terminal liberado por el colágeno de tipo I) disminuyeron de manera significativa en el grupo de ácido ibandronico comparado con placebo. Este descenso de los valores urinarios de CTx se correlacionó de manera significativa con la variable principal de eficacia SMPR (tau b de Kendall ($p < 0,001$)). La tabla 3 ofrece un resumen tabulado de los resultados secundarios de eficacia.

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

	Placebo n=277	Ácido ibandronico 50 mg N=287	valor de p
Dolor óseo *	0,20	-0,10	p=0,001
Uso de analgésicos *	0,85	0,60	p=0,019
Calidad de Vida *	-26,8	-8,3	p=0,032
Puntuación según el estado funcional de la OMS *	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinario **	10,95	-77,32	p=0,001

* Media de la variación entre el valor basal y el último.

** Mediana de la variación entre el valor basal y el último

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ácido ibandronico se absorbe rápidamente en la zona superior del tracto gastrointestinal tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron entre 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta estuvo alrededor del 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua corriente). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual en comparación con la biodisponibilidad observada en ayunas. Si se administra 30 minutos antes de una comida, la biodisponibilidad disminuye en aproximadamente un 30%. La biodisponibilidad no desciende de manera relevante si el ácido ibandronico se ingiere 60 minutos antes de una comida.

La biodisponibilidad de Iasibon se redujo en aproximadamente un 75% cuando Iasibon comprimidos se administraron 2 horas después de una comida habitual. Así pues, se recomienda tomar los comprimidos después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y guardar el ayuno durante al menos 30 minutos después de la administración (ver sección 4.2).

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandronico se une en seguida al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en humanos es al menos de 90 L, y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima que es entre el 40-50% de la dosis circulante. La unión a las proteínas del plasma humano se acerca al 87% a concentraciones terapéuticas y, por tanto, la probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

Biotransformación

No existen evidencias de que el ácido ibandrónico se metabolice en los animales o en humanos.

Eliminación

La fracción absorbida del ácido ibandrónico desaparece de la circulación a través de la absorción ósea (se estima que es de un 40-50%) y el resto se elimina por los riñones sin modificación alguna. La fracción no absorbida del ácido ibandrónico se excreta de forma inalterada por las heces.

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio y depende de la dosis y de la sensibilidad analítica pero, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 60 horas. Sin embargo, los valores plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas tras la administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total del ácido ibandrónico es reducido, situándose los valores medios dentro del margen de 84-160 mL/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 mL/min en mujeres posmenopáusicas sanas) comprende el 50 al 60% del aclaramiento total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es consecuencia de la captación por el hueso.

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos. Además, el ácido 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 ambos sexos.

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 disponibles 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). Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr \leq 30 mL/min) que recibieron 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal (CLcr \geq 80 mL/min). El aclaramiento total del ácido ibandrónico se redujo hasta 44 mL/min en los sujetos con alteración renal grave comparado con los 129 mL/min en los sujetos con una función renal normal. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr \geq 50 y $<$ 80 mL/min). Se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr \geq 30 y $<$ 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave (CLcr $<$ 30 mL/min) (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para el aclaramiento del ácido ibandrónico ya que éste no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología de las pacientes con insuficiencia hepática. Además, como el ácido ibandrónico, a concentraciones terapéuticas, se une aproximadamente en un 87% a las proteínas, es poco probable que una hipoproteinemia 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, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos estudiados. Como la función renal disminuye con la edad, éste 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 relativos al uso de Iasibon 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 observó ninguna indicación de potencial carcinogénico. Los ensayos de genotoxicidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos sobre la actividad genética del ácido ibandrónico.

Toxicidad reproductora:

No se ha observado toxicidad fetal directa o efectos teratogénicos en ratas y conejos tratados con ácido ibandrónico por vía intravenosa y oral. Las reacciones adversas del ácido ibandrónico determinadas en los estudios de toxicidad reproductora en ratas son las que cabían esperar para esta clase de medicamentos (bifosfonatos). Estas incluyeron 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

Núcleo del comprimido:

Povidona

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Almidón de maíz pregelatinizado

Glicerol dibehenato

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato

Macrogol 4000

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio E171

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Iasibon 50 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blíster de Poliamida/Al/PVC-lámina de Aluminio con 3, 6, 9, 28 u 84 comprimidos, envasados en estuche de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Greece

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

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

Fecha de la primera autorización: 21 de Enero de 2011
Fecha de la última revalidación: 30 de septiembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

Concentrado para solución para perfusión

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Comprimidos recubiertos con película

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

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

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 incluido 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).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 1 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla con 1 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de ácido ibandrónico (como monosódica monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.
1 ampolla

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras dilución la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera)

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Greece

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iasibon 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

Ampolla

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

Iasibon 1 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandronico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 mL

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 2 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla con 2 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.
1 ampolla

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras dilución la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera)

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Greece

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iasibon 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

Ampolla

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

Iasibon 2 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mL

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 6 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial con 6 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato 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
5 viales
10 viales

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Tras dilución la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera)

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Greece

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iasibon 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

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

Iasibon 6 mg concentrado para solución para perfusión
ácido ibandrónico
VíaIV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 mL

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos recubiertos con película
ácido ibandrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
3 comprimidos recubiertos con película
6 comprimidos recubiertos con película
9 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No chupar, ni masticar, ni triturar los comprimidos
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str
15351 Pallini, Attiki
Greece
Tel.: +302106604300

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iasibon 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iasibon 50 mg comprimidos recubiertos con película
ácido ibandrónico

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Iasibon 1 mg concentrado para solución para perfusión ácido ibandronico

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

-
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
- Si tiene alguna duda, consulte 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 Iasibon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Iasibon
3. Cómo recibir Iasibon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iasibon
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iasibon y para qué se utiliza

Iasibon contiene como principio activo ácido ibandronico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Iasibon usa 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 Iasibon si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Iasibon 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 Iasibon

No reciba Iasibon

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

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con

ácido ibandronico para trastornos relacionados con el cáncer. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

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

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Iasibon.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está en tratamiento con Iasibon.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Iasibon:

- 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 una toma limitada diaria de líquidos.

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

Debe 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 Iasibon en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Iasibon con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Iasibon puede afectar a la forma en la que otros medicamentos funcionan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que Iasibon funciona.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está recibiendo un tipo de antibiótico inyectado

que se llama “aminoglucósido” como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Iasibon pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

Embarazo y lactancia

No reciba Iasibon 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 I no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Iasibon contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo recibir Iasibon

Administración de este medicamento

- Iasibon 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 frecuentes mientras está recibiendo Iasibon. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Iasibon 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 ampollas (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 ampollas (2 mg) o 4 ampollas (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, Iasibon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Raras (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 raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula].
- 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
- dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

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

- ataque de asma

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- síntomas pseudo-gripales, 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 y tripa, indigestión, náuseas,, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como un nivel elevado de Gamma GT o creatinina
- un problema de corazón llamado “bloqueo de rama”
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o 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 (pueden afectar hasta 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, venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas (anemia)
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón (‘linfedema’)
- 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
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (vacuola 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 Anexo V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Iasibon

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance y de la vista de los niños.No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Tras la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera).
- No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iasibon

- El principio activo es ácido ibandrónico. Una ampolla con 1 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).
- Los demás componentes son cloruro sódico, ácido acético glacial, acetato sódico trihidrato y agua para inyección.

Aspecto del producto y contenido del envase

Iasibon es una solución incolora y transparente.

Iasibon 1 mg se presenta en envases con 1 ampolla (ampolla de 2 mL de vidrio tipo I).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Responsable de la fabricación

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κόσπος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

La siguiente información está dirigida solamente para 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 ($CLCr \geq 50$ y < 80 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CLCr \geq 30$ y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave ($CLCr < 30$ mL/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 mL de concentrado para solución para perfusión)	100 mL durante 15 minutos

≥30 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 sódico 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 CLCr < 50 mL/min.

Dosificación: Tratamiento de la Hipercalcemia inducida por tumores

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

Antes del tratamiento con Iasibon, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/mL de una solución de cloruro sódico 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 ó ≥ 12 mg/dL) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/L ó <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:

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

O bien

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

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

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

Método y vía de administración

Iasibon 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 la hipercalcemia inducida por un tumor- añadir a 500 mL de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 mL solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 1-2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, Iasibon concentrado para solución para perfusión sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de dextrosa al 5%. No deben mezclarse con Iasibon 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 de Iasibon).

Iasibon concentrado para solución para perfusión se debe administrar por vía intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon 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, Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 pacient

Iasibon 2 mg concentrado para solución para perfusión 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 Iasibon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Iasibon
3. Cómo recibir Iasibon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iasibon
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iasibon y para qué se utiliza

Iasibon contiene como principio activo ácido ibandrónico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Iasibon usa 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 Iasibon si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Iasibon 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 Iasibon

No reciba Iasibon

- 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 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 Iasibon.

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con

ácido ibandronico para trastornos relacionados con el cáncer. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

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

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Iasibon.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está en tratamiento con Iasibon.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Iasibon:

- 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 una toma limitada diaria de líquidos.

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

Debe 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 Iasibon en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Iasibon con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Iasibon puede afectar a la forma en la que otros medicamentos funcionan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que Iasibon funciona.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está recibiendo un tipo de antibiótico inyectado

que se llama “aminoglucósido” como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Iasibon pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

Embarazo y lactancia

No reciba Iasibon 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 I no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Iasibon contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo recibir Iasibon

Administración de este medicamento

- Iasibon 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 frecuentes mientras está recibiendo Iasibon. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Iasibon que le administrará dependiendo de su enfermedad. Si tiene un cáncer de mama que se ha extendido hasta los huesos, la dosis recomendada es de 3 ampollas (6 mg) cada 3-4 semanas, administrados mediante perfusión dentro de la vena durante al menos 15 minutos.

Si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor, la dosis recomendada es una administración única de 1 ampolla (2 mg) o 2 ampollas (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, Iasibon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Raras (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 raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula].
- 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
- dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

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

- ataque de asma

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- síntomas pseudo-gripales, 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 y tripa, indigestión, náuseas,, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como un nivel elevado de Gamma GT o creatinina
- un problema de corazón llamado “bloqueo de rama”
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o 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 (pueden afectar hasta 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, venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas (anemia)
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón (“linfedema”)
- 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
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (vacuola 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 Anexo V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Iasibon

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance y de la vista de los niños.No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Tras la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera).
- No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iasibon

- El principio activo es ácido ibandróico. Una ampolla con 2 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de ácido ibandróico (como monohidrato sódico).
- Los demás componentes son cloruro sódico, ácido acético glacial, acetato sódico trihidrato y agua para inyección.

Aspecto del producto y contenido del envase

Iasibon es una solución incolora y transparente.

Iasibon 2 mg se presenta en envases con 1 ampolla (ampolla de 4 mL de vidrio tipo I).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Responsable de la fabricación

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

La siguiente información está dirigida solamente para 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 ($CLCr \geq 50$ y < 80 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CLCr \geq 30$ y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave ($CLCr < 30$ mL/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 mL de concentrado para solución para perfusión)	100 mL durante 15 minutos
≥ 30 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 sódico 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 CLCr < 50 mL/min.

Dosificación: Tratamiento de la Hipercalemia inducida por tumores

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

Antes del tratamiento con Iasibon, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/mL de una solución de cloruro sódico al 0,9%. Deberá tenerse en cuenta tanto la gravedad de la hipercalemia como el tipo de tumor. En la mayoría de pacientes que presentan una hipercalemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina* ≥ 3 mmol/L ó ≥ 12 mg/dL) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/L ó <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:

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

O bien

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

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

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

Método y vía de administración

Iasibon 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 la hipercalemia inducida por un tumor- añadir a 500 mL de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 mL solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 1-2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, Iasibon concentrado para solución para perfusión sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de dextrosa al 5%. No deben mezclarse con Iasibon 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 de Iasibon).

Iasibon concentrado para solución para perfusión se debe administrar por vía intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon 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, Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 pacient

Iasibon 6 mg concentrado para solución para perfusión 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 Iasibon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Iasibon
3. Cómo recibir Iasibon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iasibon
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iasibon y para qué se utiliza

Iasibon contiene como principio activo ácido ibandrónico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Iasibon usa 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 Iasibon si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Iasibon 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 Iasibon

No reciba Iasibon

- 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 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 Iasibon.

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con

ácido ibandronico para trastornos relacionados con el cáncer. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

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

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Iasibon.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está en tratamiento con Iasibon.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Iasibon:

- 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 una toma limitada diaria de líquidos.

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

Debe 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 Iasibon en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Iasibon con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Iasibon puede afectar a la forma en la que otros medicamentos funcionan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que Iasibon funciona.

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

Embarazo y lactancia

No reciba Iasibon 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 I no tenga efecto o éste sea despreciable sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Informe primero a su médico si quiere conducir, utilizar máquinas o herramientas.

Iasibon contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo recibir Iasibon

Administración de este medicamento

- Iasibon 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 frecuentes mientras está recibiendo Iasibon. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Cantidad que debe recibir

Su médico determinará la cantidad de Iasibon 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 1 vial (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, Iasibon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Raras (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 raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- dolor o sensación de dolor en la boca o mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula [necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula].
- 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
- dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

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

- ataque de asma

Otros efectos adversos posibles

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- síntomas pseudo-gripales, 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 y tripa, indigestión, náuseas,, vómitos o diarrea (pérdidas intestinales)
- disminución de los niveles de calcio o fósforo en sangre
- alteraciones en los resultados de las pruebas analíticas como un nivel elevado de Gamma GT o creatinina
 - un problema de corazón llamado “bloqueo de rama”
- dolor muscular o de huesos
- dolor de cabeza, sensación de mareo o 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 (pueden afectar hasta 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, venas varicosas)
- alteración de las células sanguíneas (anemia)
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre
- acumulación de líquidos e hinchazón (“infoedema”)
- 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
- caída del cabello
- dolor o lesión en el lugar de la inyección
- pérdida de peso
- quiste en el riñón (vacuola 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 [Anexo V](#)*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Iasibon

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance y de la vista de los niños.No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Tras la dilución, la solución para perfusión es estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera).
- No emplee este medicamento si observa que la solución no es transparente o que contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iasibon

- El principio activo es ácido ibandrónico. Un vial con 6 mL de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico)
- Los demás componentes son cloruro sódico, ácido acético glacial, acetato sódico trihidrato y agua para inyección.

Aspecto del producto y contenido del envase

Iasibon es una solución incolora y transparente.

Iasibon 6 mg se presenta en envases con 1, 5 ó 10 viales (vial de 9 mL de vidrio tipo I con un tapón de caucho bromobutílico).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Responsable de la fabricación

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

La siguiente información está dirigida solamente para 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 (CLCr ≥ 50 y < 80 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr ≥ 30 y < 50 mL/min) o con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 mL/min), que además padecen cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea y, que están siendo tratados para la prevención de acontecimientos óseos deben seguir las siguientes recomendaciones posológicas:

Aclareamiento de Creatinina (mL/min)	Dosis	Volumen ¹ y tiempo ² de perfusión
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 mL de concentrado para solución para perfusión)	100 mL durante 15 minutos

≥30 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 sódico 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 CLCr < 50 mL/min.

Dosificación: Tratamiento de la Hipercalcemia inducida por tumores

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

Antes del tratamiento con Iasibon, el paciente debe rehidratarse adecuadamente con 9 mg/mL de una solución de cloruro sódico 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 ó ≥ 12 mg/dL) 4 mg es una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/L ó <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:

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

O bien

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

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

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

Método y vía de administración

Iasibon 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 la hipercalcemia inducida por un tumor- añadir a 500 mL de solución isotónica de cloruro de sodio o a 500 mL solución de dextrosa al 5% y perfundirlo durante 1-2 horas.

Nota:

Para evitar posibles incompatibilidades, Iasibon concentrado para solución para perfusión sólo debe mezclarse con solución isotónica de cloruro sódico o con solución de dextrosa al 5%. No deben mezclarse con Iasibon 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 de Iasibon).

Iasibon concentrado para solución para perfusión se debe administrar por vía intravenosa. Se debe tener cuidado de no administrar Iasibon 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, Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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

Iasibon 50 mg comprimidos recubiertos con película ácido ibandronico

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

.

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Iasibon y para qué se utiliza

Iasibon contiene como principio activo ácido ibandronico. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

Iasibon usa 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 Iasibon si tiene un nivel de calcio en sangre elevado debido a un tumor.

Iasibon 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 tomar Iasibon

No tome Iasibon

- si es alérgico al ácido ibandronico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se mencionan en la sección 6.
- si tiene problemas con el tubo por donde pasan los alimentos/garganta (el esófago), tales como estrechamiento o dificultad al tragar
- si no puede permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos una hora seguida (60 minutos)
- si tiene o ha tenido niveles bajos de calcio en sangre.

No tome este medicamento si le pasa algo de lo mencionado arriba. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Iasibon.

Advertencias y precauciones

Se ha comunicado de forma muy rara una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido ibandronico para trastornos relacionados con el cáncer. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

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

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada
- no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido una revisión dental desde hace mucho tiempo
- es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales)
- ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas)
- está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisona o dexametasona)
- tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Iasibon.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está en tratamiento con Iasibon.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Iasibon:

- si es alérgico a a cualquier otro bifosfonato
- tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos
- si tiene niveles altos o bajos de vitamina D o de cualquier otro mineral
- si tiene problemas de riñón

Puede producirse irritación, inflamación o ulceración de la garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago), a menudo con síntomas de dolor intenso en el pecho, dolor intenso después de tragar comida y/o bebida, náuseas intensas o vómitos, especialmente si usted no bebe un vaso de agua y/o si se tumba antes de que transcurra una hora tras la toma de Iasibon. Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Iasibon e informe a su médico inmediatamente (ver secciones 3 y 4).

Niños y adolescentes

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

Uso de Iasibon con otros medicamentos :

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque Iasibon puede afectar a la forma en la que otros medicamentos funcionan. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que Iasibon funciona.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- suplementos que contienen calcio, magnesio, hierro o aluminio
- ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos denominados “AINEs”, como, ibuprofeno o naproxeno. Esto es porque tanto los AINEs como Iasibon pueden irritar el estómago y el intestino
- un tipo de antibiótico inyectado que se llama “aminoglucósido” como la gentamicina. Esto es porque tanto los aminoglucósidos como Iasibon pueden disminuirle la cantidad de calcio en sangre.

La toma de medicamentos que reducen la acidez del estómago tales como cimetidina y ranitidina, pueden incrementar ligeramente los efectos de Iasibon.

Iasibon con los alimentos y bebidas

No tome Iasibon con alimentos u otras bebidas excepto agua ya que Iasibon pierde eficacia si se toma con alimentos o bebidas (ver sección 3).

Tome Iasibon después de un mínimo de 6 horas tras la última comida, bebida o cualquier otro medicamento o suplemento (ej. productos conteniendo calcio (leche), aluminio, hierro y magnesio) excepto agua. Y después de tomar el comprimido espere al menos 30 minutos, antes de tomar el primer el alimento, bebida o tomar cualquier medicamento o suplemento (ver sección 3)

Embarazo y lactancia

No tome Iasibon si usted está embarazada, planeando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y utilizar máquinas ya que se espera que Iasibon 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.

Iasibon contiene lactosa. Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Iasibon

Siga exactamente las instrucciones de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome el comprimido después de un mínimo de 6 horas tras la última comida, bebida o cualquier otro medicamento o suplemento excepto agua. No se debe tomar con agua con una alta concentración de calcio. Si tuviera duda sobre los niveles de calcio potencialmente altos del agua del grifo (aguas duras), se recomienda usar agua embotellada con un bajo contenido mineral. Su médico podría hacerle análisis de sangre frecuentes mientras está tomando Iasibon. Esto es para comprobar que está recibiendo la cantidad correcta de este medicamento.

Toma de este medicamento

Es importante tomar Iasibon en el momento adecuado y de la forma adecuada. Estos es porque

puede causar irritación, inflamación o úlceras en el donde pasan los alimentos/garganta (esófago).

Puede ayudar a reducir esto haciendo lo siguiente:

- Tome su comprimido tan pronto se levante ese día antes de tomar su primera comida, bebida o algún medicamento o suplemento.
- Tome su comprimido con un vaso lleno de agua (aprox. 200 mL). No ingiera el comprimido con una bebida que no sea solo agua.
- Trague el comprimido entero. No mastique, ni chupe o triture. No deje que el comprimido se disuelva en la boca.
- Después de tomar el comprimido tendrá que esperar al menos 30 minutos. Después podrá tomar su primera comida y bebida y tomar cualquier otro medicamento o suplemento.
- Permanezca erguido (de pie o sentado) cuando tome el comprimido y durante la siguiente hora (60 minutos). Si no lo hace, parte del medicamento podría regresar al por donde pasan los alimentos/garganta (esófago).

Cantidad que tiene que tomar

La dosis habitual de Iasibon es un comprimido al día. Si tiene problemas moderados de riñón, su médico debería reducirle la dosis a un comprimido cada dos días. Si tiene problemas graves de riñón, su médico debería reducirle la dosis a un comprimido a la semana.

Si toma más Iasibon del que debe

Si toma demasiados comprimidos, informe a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Beba un vaso de leche antes de ir. No se provoque el vómito y no se tumbe.

Si olvidó tomar Iasibon

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si está tomando un comprimido al día, sátese esa dosis. Después continúe con la dosis habitual al día siguiente. Si está tomando un comprimido cada dos días o cada semana, consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Iasibon

Continúe tomando Iasibon hasta cuando le diga su médico. El medicamento sólo funcionará si se lo toma durante todo ese tiempo.

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

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

- sensación de mareo, ardor de estómago y malestar al tragar (inflamación del tubo por donde pasan los alimentos/garganta)

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

- dolor de estómago grave. Podría ser un signo de ulcera de la primera sección del intestino (duodeno) que está sangrando, o de inflamación de estómago (gastritis)

Raras (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- dolor persistente de ojo e inflamación
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Pueden ser síntomas precoces de una posible fractura inusual del hueso del muslo.

Muy raras (puede 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].
- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar. Puede que esté teniendo una reacción alérgica grave que puede resultar en una amenaza para la vida.
- reacciones adversas graves en la piel
- dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

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

- ataque de asma

Otros efectos adversos posibles

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

- dolor de tripa, indigestión,
- disminución de los niveles de calcio en sangre
- debilidad

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

- dolor en el pecho
- picor o cosquilleo en la piel (parestesia)
- síndrome seudogripal, generalmente con malestar general o dolor
- sequedad de boca, sabor de boca, o dificultad para tragar
- anemia (menos sangre)
- niveles altos de urea o de hormona paratiroidea en sangre

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 Anexo V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Iasibon

- 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 blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de lasibon

- El principio activo es ácido ibandrónico. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de ácido ibandrónico (como monohidrato sódico).

Los demás componentes son:

- núcleo del comprimido: povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, almidón de maíz pregelatinizado, glicerol dibehenato, sílice coloidal anhidra.
- recubrimiento: dióxido de titanio E171, lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), macrogol 4000.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son redondos biconvexos y de color blanco, y están envasados en blíster de Poliamida/Al/PVC-lámina de aluminio. Se presenta en envases de 3, 6, 9, 28 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Responsable de la fabricación

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Greece

Y

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Greece

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

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България
Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika
PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Danmark
Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska
PROXIMUM d.o.o.
Tel: +385 1 30 111 28

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

Lietuva
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

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