

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Apotex 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, ovalados, biconvexos, grabados con “APO” en una de las caras e “IBA 150” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

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

Se debe indicar a las pacientes que, en caso de olvidar una dosis, tomen un comprimido de 150 mg de ácido ibandrónico, la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que falten 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis. Posteriormente, las pacientes deben volver a tomar su dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento.

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

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

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

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

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

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

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

#### *Población pediátrica*

El uso de ácido ibandrónico en niños menores de 18 años no es relevante, ácido ibandrónico no ha sido estudiado en esta población (ver sección 5.1 y 5.2).

### Forma de administración

Por vía oral.

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

### **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 estenosis o acalasia
- Imposibilidad de permanecer de pie o sentada durante al menos 60 minutos

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

#### Hipocalcemia

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

#### Irritación gastrointestinales

La administración oral de bisfosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, ácido ibandrónico 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 con bisfosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, en algunos casos graves y que requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bisfosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Las 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 las pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con ácido ibandronico y acudir al médico si desarrolla 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 bisfosfonatos por vía oral, algunos graves y con complicaciones.

Como tanto los Antiinflamatorios No Esteroides como los bisfosfonatos se asocian a irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren de forma concomitante.

#### Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) muy raramente durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con ácido ibandronico para osteoporosis (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 los tejidos blandos en la boca.

Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ácido ibandronico en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

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 angiogénesis, radioterapia en la 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 ácido ibandronico. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de ácido ibandronico 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 este medicamento hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

#### 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.

#### Insuficiencia renal

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

#### Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamiento 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.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

#### *Interacción entre el Medicamento y los Alimentos*

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

#### *Interacciones con otros medicamentos*

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

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

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

#### 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).

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

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

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

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

#### Embarazo

Ácido ibandrónico es solo para uso en mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

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

No se debe utilizar ácido ibandrónico durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de bajos niveles de ácido ibandrónico en leche tras su administración intravenosa. Se desaconseja el uso de ácido ibandrónico 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 ácido ibandrónico 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 la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas y sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron artralgia y síntomas deseudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad

leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales ( ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se muestra una lista completa de las reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico al día, se evaluó en 1.251 pacientes tratadas en 4 ensayos clínicos controlados con placebo, proviniendo la gran mayoría de pacientes del ensayo pivotal a tres años sobre fractura (MF4411).

En un ensayo a dos años en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de 150 mg de ácido ibandrónico mensualmente y 2,5 mg de ácido ibandrónico al día fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 22,7% y 25,0% para 150 mg de ácido ibandrónico mensualmente, tras uno y dos años respectivamente. En la mayoría de los casos no fue necesario suspender el tratamiento.

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 ocurridas en los ensayos fase III BM16549, MF4411 y en la experiencia postcomercialización en mujeres post-menopáusicas que recibieron 150 mg de ácido ibandrónico una vez al mes o 2,5 mg de ácido ibandrónico diariamente.

<b>Clasificación Órgano Sistema</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/ shock anafiláctico *
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Edema facial, Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†	Osteonecrosis mandibular*†  Osteonecrosis del conducto

	musculoesquelética			auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*	Fatiga		

\*\*Ver abajo más información

† Identificados en la experiencia postcomercialización

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones adversas gastrointestinales

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

### Enfermedad seudogripal

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

### Osteonecrosis mandibular

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

### Inflamación ocular

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

### Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ac. ibandrónico 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05B A06.

#### *Mecanismo de acción*

El ácido ibandrónico es un bisfosfonato muy potente que pertenece al grupo de bisfosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandrónico conduce a un aumento neto progresivo de masa ósea y reduce la incidencia de fracturas en



mujeres posmenopáusicas hasta valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

### *Efectos farmacodinámicos*

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

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

La administración diaria e intermitente a largo plazo (con intervalos prolongados sin tratamiento) en ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso a dosis tóxicas. En humanos, la eficacia de la administración de ácido ibandrónico diaria e intermitente con un intervalo libre de dosis de 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el que ácido ibandrónico demostró tener eficacia antifractura.

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

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

### *Eficacia clínica*

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

### 150 mg de ácido ibandrónico mensualmente

#### Densidad mineral ósea (DMO)

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

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

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

	Datos a un año del ensayo	Datos a dos años del ensayo
--	---------------------------	-----------------------------

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

Además, según el análisis prospectivo a un año,  $p = 0,002$  y a dos años,  $p < 0,001$ , 150 mg de ácido ibandrónico mensualmente demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandrónico diarios en el aumento de DMO lumbar.

A un año (análisis primario), el 91,3% ( $p = 0,005$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de 150 mg de ácido ibandrónico mantuvieron o aumentaron el valor de DMO lumbar sobre los valores de referencia (respondedores DMS), frente al 84% de pacientes que recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico. A dos años, el 93,5% ( $p = 0,004$ ) y 86,4% de las pacientes tratadas con 150 mg mensuales de ácido ibandrónico o 2,5 mg de ácido ibandrónico diarios, respectivamente, fueron respondedores.

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

Si tenemos en cuenta un criterio más estricto que combina los valores de DMO de columna lumbar y cadera completa, el 83,9% ( $p < 0,001$ ) de las pacientes tratadas con 150 mg mensuales de ácido ibandrónico y el 65,7% de las pacientes tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandrónico respondieron al tratamiento al cabo de un año. A dos años, un 87,1% ( $p < 0,001$ ) y un 70,5% de las pacientes cumplen con este criterio en los brazos de dosis de 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios, respectivamente.

#### Marcadores bioquímicos del recambio óseo

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

A un año el 83,5% ( $p = 0,006$ ) de las pacientes tratadas con 150 mg mensuales de ácido ibandrónico y el 73,9% de las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios de ácido ibandrónico, fueron identificadas como respondedoras (definido como un descenso  $\geq 50\%$  del valor de referencia). A dos años, el 78,7% ( $p =$

0,002) y el 65,6% de las pacientes resultaron respondedores para la dosis de 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios, respectivamente.

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

#### Dosis de 2,5 mg diarios de ácido ibandronico

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

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

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

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

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

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

	Placebo (N=587)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria

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

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

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

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

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo (como CTX urinaria y osteocalcina sérica) manifestaron el patrón previsible de supresión hasta valores pre-menopáusicos y alcanzaron la supresión máxima a lo largo de 3 - 6 meses.

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

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

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

#### *Población pediátrica (ver sección 4.2 y 5.2)*

El ácido ibandronico no ha sido estudiado en población pediátrica por lo tanto, no hay datos de eficacia o seguridad disponibles para esta población.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

### *Absorción*

Ácido ibandronico se absorbe rápidamente en la parte alta del tubo digestivo tras su administración oral y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma lineal hasta dosis de 50 mg, con incrementos superiores a los esperados a dosis superiores. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas (valor medio 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta fue 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (distintas del agua). La biodisponibilidad disminuye casi un 90% si ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si ácido ibandronico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de DMO disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de la ingestión de ácido ibandronico.

### *Distribución*

Tras la exposición sistémica inicial, ácido ibandronico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. En humanos, el volumen terminal aparente de distribución es al menos 90 litros y se estima que la cantidad de dosis que llega al hueso es del 40-50% de la dosis circulante. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 85% - 87% (determinada *in vitro*, a concentraciones terapéuticas), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

### *Biotransformación*

No hay evidencia de que ácido ibandronico se metabolice en animales o humanos.

### *Eliminación*

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

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

El aclaramiento total de ácido ibandronico es reducido con valores medios en el rango de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres post-menopáusicas sanas) explica del 50 al 60% del aclaramiento total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y el aclaramiento renal se considera que refleja la captación por el hueso.

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

## Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

### *Sexo*

La biodisponibilidad y farmacocinética de ácido ibandronico son similares en hombres y mujeres.

### *Raza*

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición de ácido ibandronico por asiáticos y caucásicos. Se dispone de muy pocos datos en pacientes de origen africano.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandronico al día por vía oral durante 21 días, tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal y el aclaramiento total de ácido ibandronico fue 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, el aclaramiento total, renal y no-renal se redujo un 67%, 77% y 50%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal grave pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ácido ibandronico en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y sección 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética de ácido ibandronico en pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios

distintos a la hemodiálisis. Se desconoce la farmacocinética de ácido ibandrónico en estos casos y, en estas circunstancias, bajo ningún concepto debe administrarse ácido ibandrónico.

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

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

*Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)*

En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad este es el único factor a tener en cuenta (ver sección sobre insuficiencia renal).

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

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

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

Los efectos tóxicos, p. ej.: signos de daño renal, se manifestaron en perros sólo con exposiciones que excedían suficientemente la máxima exposición humana, lo que indica una relevancia clínica mínima.

*Mutagénesis/carcinogénesis:*

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

*Toxicidad sobre la función reproductora:*

Durante el tratamiento por vía oral de ratas y conejos no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F<sub>1</sub> de ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de 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. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en estudios sobre toxicidad para la función reproductora en rata son los mismos que los observados para otros bisfosfonatos como grupo. Incluyen un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia) y aumento de las variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido*

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra

*Cubierta del comprimido*

Hipromelosa  
Polietilenglicol 8000

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envases de blísteres de PVC/PVdC-Alu de 1 ó 3 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

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

74.062

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

Noviembre de 2011.

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

Noviembre 2020