

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico NORMON 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 163 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

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 a blanquecino, con forma oblonga, biconvexo, de 14 mm de largo, marcados con la inscripción “I9BE” en una cara y “150” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas 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

4.2.1 Posología

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

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

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

Si la administración de la próxima dosis es dentro de 7 días las pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida.

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

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de ácido ibandronico 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 ibandronico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (ver sección 4.4 y sección 5.2).

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

Pacientes con insuficiencia de la función hepática

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

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

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

Población pediátrica

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

4.2.2 Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipocalcemia
- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia

- Incapacidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipocalcemia

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

Irritación gastrointestinal

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, el 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 bisfosfonatos orales, 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. 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 ácido ibandrónico 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 bisfosfonatos por vía oral, algunos graves y con complicaciones.

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

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) muy raramente durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Ácido Ibandrónico NORMON 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 Ibandrónico NORMON 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 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 Ácido Ibandrónico NORMON. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de Ácido Ibandrónico NORMON 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 Ácido Ibandrónico NORMON 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 del 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 y en cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá evaluarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Insuficiencia renal

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

Intolerancia a la galactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre el Medicamento y los Alimentos

La biodisponibilidad oral del ácido ibandronico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multivalentes (como

aluminio, magnesio y hierro), pueden interferir en la absorción de ácido ibandrónico, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar ácido ibandrónico y su mantenimiento durante una hora después (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos

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

Es muy probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) interfieran en la absorción de ácido ibandrónico. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar 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 H2 o inhibidores de la bomba de protones

De las 1.500 pacientes incluidas en el ensayo BM 16549 en el que se comparaban las pautas posológicas de la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, un 14 % y un 18 % de estas pacientes tomaban antihistamínicos (H2) o inhibidores de la bomba de protones tras uno y dos años, respectivamente. Dentro de este grupo de pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior en pacientes tratadas con 150 mg de ácido ibandrónico una vez al mes fue similar a aquellas pacientes tratadas con 2, 5 mg de ácido ibandrónico al día.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y en mujeres posmenopáusicas en un 20 %, probablemente por el descenso de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento se encuentra dentro del intervalo normal de variación en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, no es necesario un ajuste de la dosis de ácido ibandrónico cuando se administre con antagonistas H2 o con otros principios activos que aumente el pH del estómago.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 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 las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para la especie humana.

No se debe utilizar ácido ibandrónico durante el embarazo.

4.6.2 Lactancia

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

Se desaconseja el uso de ácido ibandróico 150 mg durante la lactancia.

4.6.3 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 ácido ibandróico 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 reportadas son la reacción anafiláctica / shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de mandíbula, irritación gastrointestinal, inflamación ocular, (ver sección 4.4). Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas de seudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (ver párrafo “enfermedad seudogripal”).

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/schock anafiláctico*†
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular *†	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, nauseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas and 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 y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur†	Osteonecrosis mandibular*† Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad pseudogripal*	Fatiga		

*Ver más información abajo

† Identificados en la experiencia post-comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u

hospitalización y las pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con ácido ibandronico 150 mg dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandronico.

Enfermedad pseudogripal

La enfermedad pseudogripal incluye acontecimientos como reacción en fase aguda o síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, nauseas, pérdida de apetito o dolor óseo.

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 post-comercialización de ácido ibandronico.

Inflamación ocular

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, epiescleritis y escleritis con ácido ibandronico. En algunos casos, estos efectos no desaparecen hasta que no se suspende 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos que se fijan al ácido ibandronico 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 enfermedades óseas, bisfosfonatos
Código ATC: M05B A06

Mecanismo de acción

El ácido ibandronico 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 ibandronico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

Efectos farmacodinámicos

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

En los modelos con animales se ha confirmado que el ácido ibandronico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. No se han detectado indicios de mineralización anómala en las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5.000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración diaria y la intermitente (con intervalos largos sin tratamiento) a ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso en dosis superiores a las dosis farmacológicas previstas incluso a, dosis que se hallaban dentro del intervalo tóxico. En humanos, la eficacia de la administración diaria y de la intermitente con un intervalo libre de dosis de ácido ibandronico entre 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró tener eficacia antifractura.

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

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

Eficacia clínica

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

Ácido ibandronico 150 mg, dosis mensual

Densidad mineral ósea (DMO)

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

basal DMO, T-score por debajo de -2,5 DE). Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 2).

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

	Datos a un año del ensayo BM 16549		Datos a dos años del ensayo BM 16549	
	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=318)	Ácido ibandrónico 150 mg dosis mensual (N=320)	2,5 mg de ácido ibandrónico dosis diaria (N=294)	Ácido ibandrónico 150 mg dosis mensual (N=291)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]				
Columna lumbar L2-L4 DMO	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Cadera completa DMO	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Cuello femoral DMO	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Trocánter DMO	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 $p<0,001$, ácido ibandrónico 150 mg, dosis mensual demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en incrementos de la DMO lumbar.

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

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

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

Marcadores bioquímicos del recambio óseo

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

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

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

Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico

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

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

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

	Placebo (N=974)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=977)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		62 % (40,9;75,1)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	9,56 % (7,5 ; 11,7)	4,68 % (3,2 ; 6,2)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		49 % (14,03; 69,49)

Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	5,33 % (3,73 ; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor lumbar basal	1,26 % (0,8 ; 1,7)	6,54 % (6,1 ; 7,0)
DMO: diferencia media a los 3 años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,69 % (-1,0 ; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

El ácido ibandronico no se ha estudiado en la población pediátrica, por lo tanto no se dispone de datos de eficacia y seguridad para esta población de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

El ácido ibandronico se absorbe enseguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas (media de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6 %. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua corriente). La biodisponibilidad se reduce en un 90 % si el ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual en comparación con la biodisponibilidad observada en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandronico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandronico.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

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

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

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sexo

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

Raza

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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 ibandrónico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandrónico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, entre los sujetos con insuficiencia renal grave pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (véase la sección 4.2 y sección 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandrónico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

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

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

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, aquél es el único factor que merece consideración (ver sección sobre insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.1)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagénesis/ carcinogénesis:

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

Toxicidad sobre la función reproductora:

Durante el tratamiento oral de ratas y de conejos no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandronico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F₁ de las ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1mg/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. Los efectos adversos del ácido ibandronico en los estudios sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que los de los bisfosfonatos como grupo. Se caracterizan por un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia) y aumento de las variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Crospovidona (E-1202)
Celulosa microcristalina (E-460)
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento

Alcohol polivinílico
Macrogol/PEG 3350
Talco (E-553b)
Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años para Blister de OPA/Al/PVC:Al
3 años para Blister de PVC/PVDC:Al

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de OPA/Al/PVC:Al:

Envases de 1, 3, 7, 10 ó 14 comprimidos

Blister de PVC/PVDC:Al

Envases de 1, 3, 7, 10 ó 14 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. Debe minimizarse la liberación de medicamentos en el medio ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016