

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido ibandrónico SUN 3 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandrónico (3,375 mg de ibandronato de sodio monohidrato).

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

Excipientes con efecto conocido:

Sodio.

Cada jeringa precargada contiene 0,476 mmol (10,95 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara, incolora con pH entre 4,80 y 6,00 y osmolaridad entre 280 y 320 mOsm/kg.

### 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, no se ha establecido su eficacia en fracturas de cuello femoral.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### 4.2.1 Posología

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

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

Si se olvida una dosis, la inyección debe administrarse tan pronto como sea posible. Después, las inyecciones se deben programar cada 3 meses a partir de la fecha de la última inyección.

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

*Poblaciones especiales*

*Pacientes con insuficiencia renal*

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

No se recomienda del uso de ácido ibandronico en pacientes que tengan niveles de creatinina sérica por encima de 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) o que tengan un aclaramiento de creatinina (medido o estimado) inferior a 30 ml/min, ya que los datos clínicos disponibles de ensayos que incluyen este tipo de pacientes son limitados (ver secciones 4.4 y 5.2)

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

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

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

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

#### *Población pediátrica*

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

### 4.2.2 Forma de administración

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

#### *Fallos en la administración*

Se debe tener cuidado de no administrar la inyección de ácido ibandronico por vía intraarterial o paravenosa ya que esto podría causar daños en los tejidos.

#### *Hipocalcemia*

El ácido ibandronico, al igual que otros bisfosfonatos de administración intravenosa, puede provocar un descenso transitorio de los valores de calcio sérico.

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

Todos los pacientes deben recibir un suplemento adecuado de calcio y vitamina D.

#### *Reacción/shock anafiláctico*

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

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

#### *Insuficiencia renal*

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

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

#### *Pacientes con alteración cardíaca*

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

#### *Osteonecrosis 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 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.

#### *Osteonecrosis mandibular*

Se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. La mayoría de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

Debe considerarse un examen dental con una odontología preventiva apropiada antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, mala higiene oral, fumadores). A ser posible, estos pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras están siendo tratados con bisfosfonatos, pueden ver exacerbada esta condición si sufren cirugía. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. El juicio clínico del médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente, basado en la valoración individual beneficio/riesgo.

#### *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 o 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera 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 isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano; y se ha demostrado que 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.

## 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 sobre el uso del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos. No se debe utilizar el ácido ibandrónico durante el embarazo.

### 4.6.2 Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta con la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. No debe utilizarse el ácido ibandrónico durante la lactancia.

### 4.6.3 Fertilidad

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

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

Tomando como base el perfil farmacocinético y farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, se espera que 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 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 pseudogripales. 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 pseudogripal”).

### Tabla de reacciones adversas

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

La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó 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 fracturas (MF 4411).

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

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

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmune		Exacerbación de asma	Reacción de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico* †
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos vasculares		Flebitis/Tromboflebitis		
Trastornos gastrointestinales	Gastritis, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, hinchazón facial/ edema, urticaria	Síndrome Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatitis bullosa†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Dolor de huesos	Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur †	Osteonecrosis mandibular* † Osteonecrosis del conducto auditivo externo <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal*, fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección, astenia		

\*Ver más información a continuación

†Identificada en la experiencia post-comercialización.

<sup>1</sup>efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Enfermedad seudogripal

El síndrome seudogripal incluye todas las reacciones notificadas como reacciones de fase aguda o síntomas, incluyendo mialgias, artralgias, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos.

### Osteonecrosis mandibular

Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también se han observado algunos casos en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides y una higiene bucal pobre (ver sección 4.4).

### Inflamación ocular

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, epiescleritis y escleritis con el tratamiento con ácido ibandróico. En algunos casos, estos acontecimientos no se resolvieron hasta la suspensión del tratamiento con ácido ibandróico.

### Reacción/shock anafiláctico

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### 5.1.1 Mecanismo de acción

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

#### 5.1.2 Efectos farmacodinámicos

La acción farmacodinámica del ácido ibandróico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones in vivo, el ácido ibandróico previene la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de

hueso endógeno de las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados.

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

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

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

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

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

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

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

### 5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

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

#### Ácido ibandrónico 3 mg inyectable cada 3 meses

##### *Densidad mineral ósea (DMO)*

En el ensayo (BM16550) a dos años, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad, realizado en mujeres posmenopáusicas (1.386 mujeres entre 55-80 años) con osteoporosis (valor lumbar basal, T-score por debajo de -2,5 DE), 3 mg de ácido ibandrónico intravenoso administrado cada 3 meses demostró ser al menos igual de eficaz que 2,5 mg de ácido ibandrónico diarios administrados por vía oral. Esto se demostró tanto en el análisis fundamental a un año como en el análisis confirmatorio a dos años (Tabla 2).

El análisis fundamental de los datos del ensayo BM16550 a un año y el análisis confirmatorio a 2 años demostraron la no inferioridad del régimen de dosificación de 3 mg inyectable cada 3 meses en

comparación con la dosis oral diaria de 2,5 mg, respecto al aumento de la media de la DMO de la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter (Tabla 2).

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

	Datos a un año del ensayo BM 16550		Datos a dos años del ensayo BM 16550	
	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=377)	3 mg de ácido ibandronico inyectable cada 3 meses (N=365)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=334)	3 mg de ácido ibandronico inyectable cada 3 meses (N=334)
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% IC]				
Columna lumbar L2-L4 BMO	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Cadera completa DMO	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Cuello femoral DMO	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trocánter DMO	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

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

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

En la DMO de cadera completa, el 82,3% de las pacientes que recibieron la dosis de 3 mg inyectable cada 3 meses fueron respondedores a un año, frente al 75,1% de las pacientes que recibieron la dosis oral de 2,5 mg diarios ( $p=0,02$ ). Tras 2 años de tratamiento, el 85,6% de las pacientes que recibieron inyecciones de 3 mg y el 77,0% de las pacientes que recibieron el tratamiento oral de 2,5 mg tuvieron un aumento o mantenimiento de la DMO en cadera completa ( $p=0,004$ ).

La proporción de pacientes que aumentaron o mantuvieron su DMO lumbar y cadera completa a un año de tratamiento fue del 76,2% en el brazo de 3 mg inyectable cada 3 meses y del 67,2% en el brazo de dosis oral de 2,5 mg diarios ( $p=0,007$ ). A los dos años, un 80,1% y 68,8% de las pacientes cumplen con este criterio en el brazo de administración de 3 mg inyectable cada 3 meses y en el brazo de administración diaria de 2,5 mg, respectivamente ( $p=0,001$ ).

#### *Marcadores bioquímicos de recambio óseo*

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los marcadores bioquímicos de 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 durante el periodo de 3-6 meses administrando diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

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

Población pediátrica (ver sección 4.2 y sección 5.2)

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Las concentraciones plasmáticas de ácido ibandronico aumentan de manera proporcional a la dosis tras la administración intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

### 5.2.1 Absorción

No procede.

### 5.2.2 Distribución

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

### 5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

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

### 5.2.4 Eliminación

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

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

El aclaramiento total del ácido ibandrónico es reducido, con valores medios situados dentro del intervalo de 84 - 160 ml/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 ml/min en mujeres posmenopáusicas sanas) representa el 50 - 60% de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina.

La diferencia entre el aclaramiento total aparente y el aclaramiento renal refleja con toda seguridad, la captación por el hueso.

La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos (ver sección 4.5). Además, el ácido 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 farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en hombres y mujeres.

#### *Raza*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

Los sujetos con insuficiencia renal grave (Cr.Cl. 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 y el aclaramiento total del ácido ibandrónico fue de 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg de ácido ibandrónico, el aclaramiento total, el renal y

extrarenal 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 la administración de ácido ibandrónicico en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y sección 4.4). Solo se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónicico en un número limitado de pacientes con enfermedad renal terminal tratada por hemodiálisis, por tanto, se desconoce la farmacocinética del ácido ibandrónicico en los pacientes no sometidos a hemodiálisis. El ácido ibandrónicico no debería utilizarse en todos los pacientes con una enfermedad renal terminal debido a que los datos disponibles son limitados.

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

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónicico en casos de alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel significativo en el aclaramiento del ácido ibandrónicico, que no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática.

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

En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, la función renal es el único factor 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 del ácido ibandrónicico en estos grupos de edad.

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

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

#### *Mutagenesis/carcinogenesis:*

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

#### *Toxicidad sobre la función reproductora:*

No se han realizado estudios específicos para el régimen posológico de 3 meses.

En estudios para dosis diarias IV no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónicico en ratas y conejos. El aumento de peso corporal disminuyó en la generación F1 de las ratas. Los efectos sobre la función reproductora de la rata en estudios por vía oral, consistieron en un aumento de pérdidas preimplantación a dosis de 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónicico disminuyó el recuento de esperma a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg/kg/día y en las hembras a 1,2 mg/kg/día. Otras reacciones adversas del ácido ibandrónicico 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**

Cloruro de sodio

Ácido acético glacial para ajuste del pH

Acetato sódico trihidrato para ajuste del pH

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

La solución inyectable de ácido ibandrónicico no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones espaciales de conservación.

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

Jeringas precargadas (5 ml) de vidrio incoloro tipo I, con 3 ml de solución inyectable, dotada de un tapón de goma gris tipo émbolo y vástago de émbolo azul de polipropileno. Provisto de agujas de inyección con protector de la aguja de propileno (elastomérico) y tapón de la aguja de polipropileno (rígido).

Envases de 1, 2, 4 ó 5 jeringas precargadas con agujas de inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

La eliminación de la solución inyectable no utilizada, la jeringa y la aguja se realizará de acuerdo con la normativa local. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

Se deben seguir estrictamente los siguientes puntos para el uso y la eliminación de jeringas y otros dispositivos médicos punzantes:

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Países Bajos

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

77538

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

Fecha de la primera autorización 28/05/2013

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2016