

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ibandrónico Aurobindo 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de Ácido Ibandrónico (como monohidrato sódico).

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, biconvexos, oblongos y marcados con “X” en una cara y “78” en la otra cara del comprimido.

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

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.

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 calcio).

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de ácido ibandrónico 150 mg la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que tenga que tomarse la próxima dosis dentro de 7 días.

Después, las pacientes deberán volver a tomar su dosis individual mensual el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento. Si tienen que tomar la próxima dosis dentro de 7 días, los pacientes deben esperar hasta su próxima dosis y continuar después tomando 1 comprimido una vez al mes en la fecha elegida anteriormente. Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales del ácido ibandrónico para cada paciente de forma individualizada, especialmente transcurridos 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 a 30 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

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

Población pediátrica

No se da un uso relevante de ácido ibandrónico en niños menores de 18 años y el ácido ibandrónico no ha sido estudiado en población pediátrica (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua (de 180 a 240 ml) estando la paciente sentada o de pie en posición erguida. No deberá emplearse agua con elevada concentración de calcio. Si existe la sospecha de un potencial elevado nivel de calcio en el agua del grifo (agua dura), se recomienda emplear agua embotellada con un bajo nivel de contenido mineral. Las pacientes no podrán tumbarse hasta 1 hora después de tomar ácido ibandrónico. El agua es la única bebida con la que puede administrarse ácido ibandrónico.

Los comprimidos no deben masticarse ni chuparse, debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipocalcemia.
- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, tales como estenosis o acalasia.
- Imposibilidad de permanecer erguida, tanto de pie como sentada, durante al menos 60 minutos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipocalcemia

Antes de iniciarse el tratamiento con ácido ibandrónico deberá corregirse la hipocalcemia existente. Deberán tratarse adecuadamente 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 bifosfonatos 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 deberá administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo (por ejemplo: esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron

hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Las pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Los médicos deben 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 desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

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

Como los antiinflamatorios no esteroideos y los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Osteonecrosis mandibular

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) de forma muy rara durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Ácido Ibandronico Aurobindo 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.

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

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 Ibandronico Aurobindo. 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 Aurobindo 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 Ibandronico Aurobindo 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 bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas 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 las pacientes tratadas con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bifosfonatos debe recomendarse a las pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle y 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 ibandronico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 5.2.).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción medicamento - alimentos

La biodisponibilidad del ácido ibandronico generalmente disminuye 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 del ácido ibandronico, como se ha observado en estudios con animales. Por tanto, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, 6 horas) antes de tomar ácido ibandronico y continuar el ayuno durante 1 hora tras la ingesta de ácido ibandronico (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones metabólicas se consideran poco probables, puesto que el ácido ibandronico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano y se ha demostrado que no induce el sistema hepático del citocromo P450 en ratas (ver sección 5.2). El ácido ibandronico se excreta únicamente por vía renal y no se biotransforma.

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

Es probable que los suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contengan cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) interfieran la absorción de ácido ibandronico. Por ello, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de la ingesta de ácido ibandronico.

Ácido acetilsalicílico y AINES

Dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los bifosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante (ver sección 4.4).

Antihistamínicos 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. Entre estas pacientes, la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior fue similar, independientemente de si habían recibido 150 mg al mes o 2,5 mg al día de ácido ibandrónico.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en varones voluntarios sanos y en mujeres postmenopáusicas 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 de 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 aumenten el pH del estómago.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Ácido Ibandrónico Aurobindo es sólo para mujeres postmenopáusicas y no lo deben tomar mujeres en edad fértil.

No existen datos suficientes acerca del uso de ácido ibandrónico por parte de 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.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tomando como base el perfil farmacodinámico y farmacocinético y reacciones adversas notificadas, se espera que el ácido ibandrónico no tenga efecto, o éste sea insignificante, sobre la capacidad para 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 notificadas con mayor frecuencia fueron artralgia y síntomas pseudogripales. Estos síntomas están típicamente relacionados con la primera dosis, son generalmente de corta duración, de intensidad leve o moderada y normalmente remiten tras la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales (ver el párrafo “síndrome pseudogripal”).

Tabla de reacciones adversas

Se presenta una perspectiva general de reacciones adversas en la Tabla 1. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg diarios de ácido ibandrónico se evaluó en 1.251 pacientes tratadas en 4 ensayos clínicos controlados con placebo, con la mayoría de pacientes procedentes del ensayo pivotal sobre fracturas a lo largo de tres años (MF4411). En un ensayo de dos años en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549) la seguridad general de una dosis mensual de 150 mg y de una dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa representó un 22,7 % y un 25,0 % para una dosis mensual de 150 mg de ácido ibandrónico 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 mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento con 150 mg una vez al mes o 2,5 mg una vez al día de ácido ibandrónico en los ensayos de fase III BM16549 y MF4411 y en la experiencia post-comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico * †
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos		
<i>Trastornos oculares</i>			Inflamación ocular* †	
<i>Trastornos gastrointestinales*</i>	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas	Esofagitis, incluidas ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, vómitos, flatulencia	Duodenitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea		Angioedema, edema facial, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis

				bullosa†
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	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) †
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Enfermedad pseudogripal*	Fatiga		

*Ver abajo más información

†Identificado en la experiencia post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales Reacciones adversas gastrointestinales En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, incluidas pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización, y 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 la dosis mensual de 150 mg y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg.

Enfermedad pseudogripal

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

Inflamación ocular

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

Reacción/shock anafiláctico

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema 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 con 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 (tales como 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 las enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA06.

Mecanismo de acción

Ácido ibandronico es un bifosfonato muy potente que pertenece al grupo de los bifosfonatos nitrogenados, actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandronico conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas en las mujeres postmenopáusicas 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 inducida experimentalmente 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 el tratamiento de osteoporosis.

La administración diaria e intermitente (con intervalos largos sin tratamiento) a largo plazo en 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 dentro del intervalo tóxico. En humanos, la eficacia de la administración diaria e intermitente con un intervalo libre de dosis de ácido ibandronico entre 9 y 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 postmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, se observó una inhibición de CTX en el suero a las 24 horas después de la administración de la primera dosis (inhibición media del 28 %), con una inhibición media máxima (69 %) observada transcurridos 6 días desde la administración. Tras la tercera y cuarta dosis, la inhibición media máxima transcurridos 6 días después de la administración de la dosis fue del 74 % con una reducción de la inhibición media de un 56 % observado a los 28 días siguientes a la

administración de la cuarta dosis. Al dejar 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 osteoporóticas 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.

150 mg de ácido ibandrónico, una vez al mes

Densidad mineral ósea (DMO)

En un ensayo de dos años multicéntrico, doble ciego, realizado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la administración una vez al mes de 150 mg de ácido ibandrónico ha demostrado ser por lo menos igual de eficaz en el aumento de la DMO que 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados una vez al día (valor lumbar basal DMO, T-score por debajo de -2,5 DE). Esto se demostró tanto en el análisis inicial a un año como en el análisis de confirmación 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 primario) 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 en dosis diaria (N=318)	150 mg de ácido ibandrónico en dosis mensual (N=320)	2,5 mg de ácido ibandrónico en dosis diaria (N=294)	150 mg de ácido ibandrónico en 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 ($p<0,001$), una dosis de 150 mg una vez al mes de ácido ibandrónico demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en incrementos de la DMO de la columna 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 fueron respondedoras (aquellas que mantuvieron o aumentaron el valor de DMO de la columna lumbar sobre los valores de referencia), 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 que recibieron la dosis mensual de 150 mg de ácido ibandrónico o la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico respectivamente, fueron respondedoras.

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

Si tenemos en cuenta un criterio más estricto que combina ambos valores de DMO de columna lumbar y cadera completa, encontramos que resultan respondedoras, a un año, un 83,9% ($p < 0,001$) y un 65,7% de las pacientes que recibieron la dosis mensual de 150 mg de ácido ibandrónico y de las pacientes que recibieron 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 las pacientes cumplieron 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 primario) la mediana de los cambios relativos con respecto a los valores de referencia fue de -76 % para la dosis mensual de 150 mg de ácido ibandrónico y de -67 % para la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico. 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 150 mg de ácido ibandrónico y el 73,9% de las pacientes que recibieron diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico, resultaron respondedoras (definido como un descenso $\geq 50\%$ del valor de referencia). A dos años, el 78,7% ($p = 0,002$) y 65,6% de las pacientes resultaron respondedoras 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 150 mg de ácido ibandrónico sea igual de efectiva en la prevención de fracturas que la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

Dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandrónico

En el primer ensayo a tres (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 radiográficas morfométricas y clínicas (tabla 3). En este ensayo se evaluó el ácido ibandrónico en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como búsqueda de dosis. El ácido ibandrónico 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 la columna lumbar 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 ibandrónico administrados diariamente. Esta pauta redujo la aparición de nuevas fracturas vertebrales radiográficas 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 altura, en comparación con el placebo ($p < 0,0001$).

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

	Placebo (N=974)	2.5 mg de ácido ibandrónico en 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 las fracturas vertebrales clínicas	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
DMO – diferencia media a los tres (3) años con respecto al valor de columna lumbar basal	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
DMO – diferencia media a los tres (3) años con respecto al valor basal de cadera completa	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

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

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

	Placebo (N=587)	2.5 mg de ácido ibandrónico en 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 tres (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 tres (3) años con respecto al valor basal de toda la cadera	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

En la población global de pacientes del ensayo MF4411, no se observó ningún descenso en el número de fracturas no vertebrales, sin embargo, la toma diaria de ácido ibandrónico pareció ser efectiva en una subpoblación de alto riesgo (DMO del cuello femoral con 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 de la DMO en las partes vertebral y no vertebral del esqueleto.

El incremento de la DMO en la columna lumbar a los 3 años, en relación con el placebo, representó 5,3 % y 6,5 % con respecto al valor basal. El aumento de la DMO en 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 en el período 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 ibandrónico 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 secciones 4.2 y 5.2)

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos primarios del ácido ibandrónico sobre el hueso no están relacionados directamente con las concentraciones plasmáticas reales, como se ha demostrado en diversos estudios con animales y seres humanos.

Absorción

El ácido ibandrónico se absorbe en seguida en la parte alta del tubo digestivo después de su ingesta oral 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 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 sea agua corriente). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual en comparación con la observada en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandrónico 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 antes de que hayan transcurrido 60 minutos tras la toma de ácido ibandrónico.

Distribución

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta, como mínimo, de 90 l y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima en el 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), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

Biotransformación

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

Eliminación

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

El intervalo de semivida aparente observada es amplio pero, por regla general, la semivida de eliminación aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados representan en gran parte la función de la duración del estudio, de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida de eliminación en realidad sea sustancialmente más larga, al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10% de los valores máximos entre 3 y 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente. El aclaramiento total del ácido ibandrónico es reducido con valores medios situados dentro del margen de 84-160 ml/min. El aclaramiento renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) alcanza entre el 50 y el 60% de la aclaramiento total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera como reflejo de la captación por el hueso.

La vía de secreción parece no incluir sistemas de transportación ácidos o básicos conocidos implicados en la excreción de otros principios activos. Además, el ácido ibandrónico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano y no induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas.

Relación farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico son similares 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 los caucásicos. 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, en el que la mayoría de las pacientes mostraba insuficiencia renal de leve a moderada, no resulta necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual a o mayor de 30 ml/min).

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que recibían 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días mostraban concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal (el aclaramiento total del ácido ibandrónico llegó a 44 ml/min). Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, el aclaramiento total, renal y no renal 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 (ver secciones 4.2 y 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico en pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. Se desconoce la farmacocinética del ácido ibandrónico en estos pacientes; y este medicamento no debe administrarse bajo estas circunstancias.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en casos de pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña un papel importante para aclaramiento 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 insuficiencia 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, éste es el único factor que merece ser considerado (ver párrafo sobre insuficiencia renal).

Población pediátrica (ver secciones 4.2 y 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 como los signos de daños renales se observaron en perros solo con exposiciones que excedían suficientemente la exposición máxima en humanos para su uso clínico.

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:

No se encontraron pruebas de efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandrónico administrado por vía oral en ratas y conejos y tampoco se observaron efectos adversos 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 1 mg/kg/día y superiores. En estudios sobre la función reproductora de las ratas por vía intravenosa, el ácido ibandrónico disminuyó el recuento de esperma a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en los machos a 1 mg/kg/día y en las hembras a 1,2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandrónico en los estudios sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que observaron con bifosfonatos como clase. Éstos 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
Povidona (K-25)
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona (Tipo-B)
Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento

Hipromelosa (5cp)
Triacetina
Talco
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Ácido Ibandrónico Aurobindo se presentan en blísteres de PVC/PE/PVdC/Aluminio de 1 y 3 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid
Teléfono: 91-661.16.53
Fax: 91-661.91.76

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.957

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

Julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2016