

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ácido ibandrónico Teva 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandrónico (como sal sódica monohidratada).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color blanco, biconvexos, con forma de cápsula, recubiertos con película, con la inscripción "I150" en una cara y lisos en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1). Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

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

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

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de Ácido ibandrónico Teva 150 mg, 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 les quedaran de 1 a 7 días para la administración de la siguiente dosis, las pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

Si el aporte dietético es insuficiente (ver secciones 4.4 y 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 ibandrónico Teva 150 mg para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

#### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda el uso de Ácido ibandrónico Teva 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 ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual a 30 ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población de edad avanzada. (>65 años)*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua (de 180 a 240 ml) sentadas o de pie. Las pacientes no se podrán tumbar hasta 1 hora después tomar Ácido ibandrónico Teva.

El agua con una alta concentración de calcio no debe ser usada. Se aconseja usar agua embotellada con bajo contenido de minerales, si hubiese preocupación respecto a altos niveles de minerales en el agua del grifo.

El agua es la única bebida que se puede administrar con Ácido ibandrónico Teva..

Los comprimidos no se deben masticar ni chupar debido al peligro potencial de úlceras bucofaringeas.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Hipocalcemia
- Anormalidades del esófago que retrasen el vaciado esofágico como la estenosis o la acalasia
- Imposibilidad de permanecer de pie o sentado erguido durante al menos 60 minutos

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

#### *Hipocalcemia*

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

#### *Irritaciones gastrointestinales*

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa del tracto gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y a un empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar Ácido ibandrónico Teva en aquellos pacientes con problemas en el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, esófago de Barret diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

Se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas en algunos casos son graves y requieren hospitalización, raramente con sangrado o seguido de estenosis o perforación han sido reportados en pacientes que toman bifosfonatos por vía oral. El riesgo de sufrir reacciones adversas esofágicas parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o quienes continúan tomando bisfosfonatos orales después de desarrollar síntomas que sugieren irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y ser capaces de cumplir con las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

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

Aunque durante los ensayos clínicos controlados que no se observó un aumento del riesgo se han notificado casos tras la comercialización de úlceras gástricas y duodenales con el uso de bifosfonatos orales, algunas graves y con complicaciones.

Como los Antiinflamatorios No Esteroideos y los bisfosfonatos se asocian, ambos, a 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 Teva para la 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 Teva.

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 Teva. 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 Teva 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 Teva hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

#### Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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

#### *Fracturas atípicas de fémur*

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación..

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

#### *Insuficiencia renal*

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Ácido ibandronico Teva 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 entre los medicamentos 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 ibandronico Teva, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Ácido ibandronico Teva y su mantenimiento durante una hora después (ver sección 4.2).

Interacciones con otros medicamentos:

Puesto que el ácido ibandronico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano, las interacciones metabólicas son consideradas poco probables. Se ha demostrado la no inducción del sistema hepático del citocromo P450 en ratas (ver sección 5.2.). El ácido ibandronico es eliminado por vía renal y no experimenta ninguna biotransformación

Suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes multivalentes  
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) dificulten la absorción de Ácido ibandronico Teva. Por eso, las pacientes no deben tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar Ácido ibandronico Teva

#### 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 1500 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 ibandronico, 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 fue similar, independientemente de si habían recibido ácido ibandronico 150 mg una vez al mes o diariamente 2,5 mg de ácido ibandronico.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandronico en varones voluntarios sanos y de 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 ibandronico, no es necesario un ajuste de la dosis de Ácido ibandronico Teva cuando se administre con antagonistas H<sub>2</sub> o con otros principios activos que aumente el pH del estómago.

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

##### **Embarazo**

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

No existen datos suficientes sobre la utilización del ácido ibandronico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado la existencia de toxicidad reproductiva(ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, Ácido ibandronico Teva no debe utilizarse durante el embarazo.

##### **Lactancia**

Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en ratas lactantes mostraron la presencia de niveles bajos de ácido ibandronico en la leche tras su administración intravenosa. No se debe utilizar Ácido ibandronico Teva durante la lactancia.

##### **Fertilidad**

No hay datos disponibles sobre los efectos de ácido ibandronico en humanos. En estudios sobre la reproducción en ratas usando la vía oral, ácido ibandronico disminuyó la fertilidad. En estudios en ratas usando la vía intravenosa, ácido ibandronico disminuyó la fertilidad a dosis superiores (ver sección 5.3)

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Se espera que el ácido ibandronico tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en cuanto al perfil farmacodinámico y farmacocinético y en las reacciones adversas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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 seudogripales. Estos síntomas están típicamente en asociación con la primera dosis, generalmente son de duración corta, de intensidad leve a moderada y generalmente se resuelven durante la continuación del tratamiento sin necesidad de medidas adicionales (consultar párrafo “Enfermedad seudogripal”)

##### **Lista tabulada de reacciones adversas**

En la tabla 1 se presenta una lista completa de las reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandronico 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 (MF 4411).

En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de ácido ibandronico 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandronico administrados

diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 22,7 % y un 25,0 % para ácido ibandronico 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 mujeres postmenopáusicas que recibieron ácido ibandronico 150 mg una vez al mes o 2,5 mg de ácido ibandronico diariamente en los estudios BM 16549, MF 4411 en fase III y en la experiencia postcomercialización.

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

<b>Clasificación Órgano Sistema</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación de asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico*†.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, edema facial, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatitis bullosa†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas femorales atípicas subtrocantéreas y diafisarias †	Osteonecrosis mandibular*†, osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	Enfermedad seudogripal*	Fatiga		

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
de administración				

\*Ver abajo más información

†Identificados en la experiencia postcomercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Reacciones adversas gastrointestinales

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

#### Enfermedad seudogripal

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

#### Osteonecrosis mandibular

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

#### Inflamación ocular

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

#### Reacción/shock anafiláctico

Se han notificado casos de reacción / shock anafiláctico, incluyendo los acontecimientos fatales en pacientes tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa

#### **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 **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de Ácido ibandronico Teva. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones del tracto digestivo superior (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos que se fijen a Ácido ibandronico Teva 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: M05B A 06

### *Mecanismo de acción*

El ácido ibandrónico es un bisfosfonato muy potente que pertenece al grupo de bisfosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandrónico conduce a un aumento neto progresivo de 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 ibandrónico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones *in vivo*, el ácido ibandrónico 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 ibandrónico 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 5000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración diaria y la administración duradera e 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 (es decir, 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 ibandrónico entre 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandrónico demostró tener eficacia anti-fractura.

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 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, se observó una inhibición de los telopéptidos carboxiterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (CTX) a las 24 horas de 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 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 de 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 ibandrónico 150 mg, dosis mensual

#### Densidad mineral ósea (DMO)

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

	Datos a un año del ensayo en el estudio BM 16549		Datos a dos años del ensayo BM 16549	
	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=318)	Ácido ibandronico 150 mg dosis mensual (N=320)	2,5 mg de ácido ibandronico dosis diaria (N=294)	Ácido ibandronico 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 BMO	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Además, según el análisis prospectivo a un año ( $p=0,002$ ) y a dos años  $p<0,001$ , ácido ibandronico 150 mg, dosis mensual demostró ser superior a 2,5 mg de ácido ibandronico 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 ibandronico 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 ibandronico ( $p=0,005$ ). A dos años, el 93,5 % ( $p=0,004$ ) y 86,4 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de ácido ibandronico 150 mg o la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico respectivamente, fueron respondedores.

A un año, en cadera completa, el 90 % ( $p<0,001$ ) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de ácido ibandronico 150 mg y el 76,7 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico 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 ibandronico 150 mg y el 78,4 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico 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 ibandronico 150 mg y de las pacientes que reciben la dosis diaria de 2,5 mg de ácido ibandronico, 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 ibandrónico 150 mg 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 ácido ibandrónico 150 mg y el 73,9 % de las pacientes que recibieron diariamente 2,5 mg de ácido ibandrónico, resultaron respondedores (definido como un descenso  $\geq 50$  % 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 estudio BM 16549 se espera que la dosis mensual de ácido ibandrónico 150 mg 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 3 años (MF 4411), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas 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 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 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 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 ibandrónico 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		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 MF 4411, no se observó ningún descenso en el número de fracturas no vertebrales, sin embargo, la toma diaria de ibandronato 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, 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 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 posmenopáusica, revirtió hasta los valores patológicos previos al tratamiento. El análisis histológico de las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas, efectuado a los dos y tres años del tratamiento, mostró un hueso de calidad normal y ningún defecto de la mineralización.

*Población pediátrica* (ver sección 4.2 y 5.2)

Ácido Alendronico Teva 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 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 ibandrónico se absorbe rápidamente en la zona superior del tubo digestivo tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron entre 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6 %. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual en comparación con la administración 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 menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandrónico.

#### *Distribución*

Después de la exposición sistémica inicial, el ácido ibandrónico se une en seguida al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución terminal aparente de distribución en humanos es de al menos 90 l y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima que es entre el 40-50 % de la dosis circulante. La unión a proteínas plasmáticas humano es de en torno a 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 existen evidencias de que el ácido ibandrónico se metabolice en los animales o en humanos.

#### *Eliminación*

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

La vía secretora de eliminación renal no parece incluir ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación 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 en ratas .

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Sexo*

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en ambos sexos.

#### *Raza*

No hay evidencia de que existan diferencias étnicas de relevancia clínica en la disponibilidad del ácido ibandrónico por los asiáticos y los caucásicos. Hay muy pocos datos disponibles sobre pacientes de origen africano.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

Según se demostró en el estudio 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  $\geq$  30 ml/min).

Los sujetos con alteración renal grave (CLCr < 30 ml/min) que recibieron 10 mg de ácido ibandróico al día por vía oral durante 21 días presentaron concentraciones plasmáticas 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal. El aclaramiento total del ácido ibandróico se redujo hasta 44 ml/min en los sujetos con alteración renal grave. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, el aclaramiento total, renal y extrarrenal se redujo en 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, en los sujetos con alteración renal grave. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ácido ibandróico en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y sección 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandróico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandróico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)*

No hay datos farmacocinéticos del ácido ibandróico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para el aclaramiento del ácido ibandróico ya que éste no se metaboliza, sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología de las pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

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

No se dispone de datos sobre el uso de ácido ibandróico 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.

#### *Mutagenicidad/Carcinogenicidad:*

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

#### *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 ibandróico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F<sub>1</sub> de las ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. En los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas por vía oral los efectos sobre la fertilidad consistieron en un aumento de la pérdida de preimplantación a dosis de 1 mg/Kg/día y superiores. En los estudios de reproducción en ratas por vía intravenosa, el ácido ibandróico disminuyó el recuento de semen a dosis de 0,3 y 1 mg/kg/día y disminuyó la fertilidad en varones a dosis de 1 mg/kg/día y en hembras a dosis de 1.2 mg/kg/día. Los efectos adversos del ácido ibandróico 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

Celulosa microcristalina  
Povidona K 30  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Ácido esteárico

#### Recubrimiento

Opadry blanco YS-1-7003:  
Dióxido de titanio (E171)  
Hípromelosa  
Macrogol 400  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

PVC/Aclar/PVC –Blísteres de aluminio en envases de 1 ó 3 unidades.

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. La eliminación de productos farmacéuticos en el medio ambiente se debe reducir al mínimo.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

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

EU/1/10/642/003      1 comprimido recubierto con película en blister de PVC/Aclar/PVC-  
aluminio en caja de cartón

EU/1/10/642/004 3 comprimidos recubiertos con película en blisters de PVC/Aclar/PVC-  
aluminio en caja de cartón

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

Fecha de la primera autorización: 17 de septiembre de 2010

Fecha de la última renovación: 25 de junio de 2015

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

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