

LOGO

ÁCIDO IBANDRÓNICO 150mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
Ibandronato sódico monohidratado equivalente a
Acido Ibandronico 150mg
Excipientes c.s.

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (ver sección 3.1). Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

2.2 Dosis y vía de administración

Vía de administración: Oral

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.

Acido Ibandrónico 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 2.5) 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 Acido Ibandrónico 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 2.4 y 2.5), 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 Acido 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 el aclaramiento de creatinina es mayor o igual de 30 ml/min.

No se recomienda el uso de Acido Ibandrónico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior

a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (ver secciones 2.4 y 3.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se precisa ningún ajuste de dosis (ver sección 3.2).

Población de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis (ver sección 3.2).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Acido Ibandrónico en niños: Acido Ibandrónico no ha sido estudiado en población pediátrica.

Forma de administración

Para uso 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 Acido Ibandrónico.

El agua es la única bebida que se puede administrar con Acido Ibandrónico. Se debe tener en cuenta que ciertas aguas minerales pueden contener una alta cantidad de calcio y, por tanto, no deben utilizarse.

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

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones

- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia
- Imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos
- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes.

Ver también sección 2.4.

2.4 Advertencias y precauciones

Trastornos gastrointestinales

La administración oral de bisfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, Acido Ibandrónico debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo (ej. Esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado experiencias 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 experiencias 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. Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (ver sección 2.2).

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

Aunque en los ensayos clínicos controlados con el medicamento original 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 bisfosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con Acido Ibandrónico, 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.

Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Acido Ibandrónico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (ver sección 2.2.).

Osteonecrosis mandibular

Se ha observado casos de osteonecrosis mandibular generalmente asociados con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) en pacientes oncológicos tratados con regímenes que incluían principalmente bifosfonatos de administración intravenosa. La mayoría de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides. También se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos de administración oral.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

La osteonecrosis mandibular (ONM) puede ocurrir de forma espontánea, y se encuentra asociada generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales con retraso en la cicatrización, también se ha reportado en pacientes tratados con bifosfonato.

Entre los factores de riesgo conocidos para la ONM se incluyen: Procedimientos dentales invasivos (por ejemplo: extracciones dentales, implantes dentales, cirugía a nivel óseo), diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis y radioterapia de cabeza y cuello), mala higiene oral, y comorbilidades (por ejemplo: enfermedad periodontal y/u otra enfermedad dental pre-existente, anemia, coagulopatía, infección dental pre-existente, prótesis dentales mal ajustadas).

El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con la duración de la exposición a bifosfonato, potencia del medicamento (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes) y la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral).

Para los pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos, la interrupción del tratamiento con bifosfonato reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular. El juicio clínico del médico tratante y/o cirujano oral debe guiar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación beneficio/riesgo individual.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonato deben recibir atención por un cirujano oral. En estos pacientes, la cirugía dental extensa para el tratamiento de la ONM puede agravar la situación.

La interrupción del tratamiento con bifosfonato debe considerarse sobre la base de la evaluación beneficio/riesgo individual.

Dolor musculoesquelético

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bifosfonato. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas raramente fueron graves y/o incapacitantes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas variaba desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. En la mayoría de los pacientes se aliviaron los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo tuvo una recaída de los síntomas al reexponerse al mismo medicamento o a otro bifosfonato.

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.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La biodisponibilidad oral del ácido ibandronico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), incluida la leche, pueden interferir en la absorción de Acido Ibandronico, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Acido Ibandronico y su mantenimiento durante una hora después (ver sección 2.2).

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 Acido Ibandronico. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar Acido Ibandronico. Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que el ácido ibandronico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano; tampoco induce el sistema hepático del citocromo P450 de las ratas. Además, la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 85 % - 87 % (determinado in vitro en concentraciones terapéuticas de

medicamento), y por lo tanto a concentraciones terapéuticas hay una baja probabilidad de interacciones con otros medicamentos debidas a un desplazamiento. El ácido ibandrónico se excreta sólo por vía renal y no se biotransforma. La vía secretora no incluye, en principio, ningún sistema de transporte ácido o alcalino que intervenga en la eliminación de otros principios activos.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandrónico 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 ibandrónico, no es necesario un ajuste de la dosis de ácido ibandrónico cuando se administre con antagonistas H₂ o con otros principios activos que aumente el pH del estómago. En los estudios de interacción farmacocinética con mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de interacciones potenciales con el tamoxifeno o con la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos). No se ha observado ninguna interacción tras administrar este medicamento en combinación con el melfalán o la prednisolona a pacientes con mieloma múltiple.

2.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora. 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 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.

Se desaconseja el uso de ácido ibandrónico durante la lactancia.

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

2.8 Reacciones adversas

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 fractura (MF4411). El perfil general de seguridad de 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente en estos ensayos fue similar al del placebo.

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

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue artralgia.

Las reacciones adversas que los investigadores consideraron casualmente relacionadas con ácido ibandrónico se enumeran a continuación según la Clasificación Órgano Sistema.

Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Clasificación Órgano Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos del oído y del Laberinto	Muy raras	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas
	Poco frecuentes	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia
	Raras	Duodenitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Angioedema, Edema facial, Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuentes	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez musculoesquelética
	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Enfermedad pseudogripal*
	Poco frecuentes	Fatiga

* Se han notificado casos de síntomas seudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de ácido ibandrónico 150 mg, dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento. 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.

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 ibandrónico 150 mg dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandrónico.

Pruebas de laboratorio

En un ensayo pivotal a tres años con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente (MF 4411), no se hallaron diferencias con respecto al placebo al comparar las anomalías de laboratorio indicativas de una alteración hepática o renal, una alteración hematológica, hipocalcemia o hipofosfatemia. Igualmente, no se encontraron diferencias entre los grupos del ensayo BM 16549 tras uno y dos años.

Experiencia Postcomercialización

Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos casos han sido observados 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 2.4).

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)

Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

2.9 Sobredosis y tratamiento

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de ácido ibandronico. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos que se fijan a 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.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos, código ATC: M05B A06

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

La acción farmacodinámica del ácido ibandronico se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones in vivo, el ácido ibandronico evita la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de hueso endógeno en las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados. En los modelos con animales se ha confirmado que el ácido ibandronico es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. No se han detectado indicios de mineralización anómala en las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 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 ibandronico entre 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual el ácido ibandronico demostró tener eficacia antifractura.

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

En un estudio de bioequivalencia de fase 1 realizado en 72 mujeres posmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, 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.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

El ácido ibandronico se absorbe en seguida en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas (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 corriente). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si el ácido ibandronico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandronico se toma 60 minutos antes del desayuno. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la DMO disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren menos de 60 minutos después de tomar ácido ibandronico.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio pero, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida terminal real es probable que sea sustancialmente más larga al igual que ocurre con otros 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: los valores medios se sitúan dentro del margen de 84-160 ml/min. La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja, con toda seguridad, la captación por el hueso.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sexo

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

Raza

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ácido ibandrónico al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayores que aquellos con una función renal normal; la depuración total del ácido ibandrónico llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67 %, 77 % y 50 %, respectivamente, entre los sujetos con insuficiencia renal grave pero la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (véase la sección 2.2 y sección 2.4). No se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandrónico en estos casos se ignora; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estas pacientes.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

4. DATOS FARMACEUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Lactosa Hidratada (Lactosa Monohidrato), Celulosa Microcristalina Tipo 102, Polivinil Pirrolidona K29-32, Crospovidona, Croscarmelosa Sódica, Sílica Coloidal (Dióxido de Silicio Coloidal), Acido esteárico, Agua purificada, Hidroxipropilmetilcelulosa, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Polisorbato 60.

4.2 Incompatibilidades

No se han reportado.

4.3 Información relacionada a la ~~Fecha de~~ expiración

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna especial para su eliminación.

5. FABRICANTE

Sanofi-aventis de Colombia S.A. - Colombia

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Sanofi-aventis del Perú S.A.