



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

ACIDO IBANDRONICO

## 2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL - IV

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bisfosfonatos.

**Código ATC:** M05BA06

### 3.1. Farmacodinamia

#### **Mecanismo de acción:**

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

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

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

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 telopéptidos aminoterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (NTX)).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

La inyección intravenosa de ácido ibandronico disminuye los niveles séricos de telopeptidos carboxiterminales de la cadena alfa del colágeno tipo I (CTX) en los 3 - 7 primeros días de tratamiento y disminuye los niveles de osteocalcina en los primeros 3 meses. Tras la interrupción del tratamiento, existe una reversión a los valores patológicos elevados de la tasa de resorción ósea asociadas a osteoporosis posmenopáusica.

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

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.

### 3.2. Farmacocinética

#### Vía oral:

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 rápidamente en la parte superior 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 ayuna.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Biodisponibilidad:**

La Biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6 %. El grado de absorción se altera en presencia de alimentos o bebidas (que no sean agua corriente). Disminuye casi en un 90 % si el ácido ibandrónico se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. La biodisponibilidad apenas disminuye si el ácido ibandrónico se toma 60 minutos antes del desayuno.

### **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 como el 40-50 % de la dosis circulante. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de 85 % - 87 % (determinada en condiciones in vitro, con concentraciones terapéuticas), por lo que la posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento es mínima.

### **Biotransformación:**

No hay pruebas de que el ácido 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 (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 vidas medias aparentes observadas es amplio pero, por regla general, la vida media 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 vida media terminal real es probable que sea sustancialmente más larga al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en forma rápida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

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





### **Vía Intravenosa:**

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

### **Absorción:**

No procede

### **Distribución:**

(Ver vía oral)

### **Biotransformación:**

(Ver vía oral)

### **Eliminación:**

(Ver vía oral)

### **3.3. Información pre-clínica sobre seguridad**

En perros, signos de daños renales, se manifestaron sólo con exposiciones que excedían suficientemente la máxima exposición humana, lo que indica una relevancia clínica mínima.

No hubo indicios de poder cancerígeno. Los ensayos de genotoxicidad tampoco revelaron pruebas de la actividad genética del ácido ibandrónico.

En ratas y conejos no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratígeno directo del ácido ibandrónico y tampoco se advirtieron efectos secundarios para el desarrollo de la generación F1 de las ratas que recibieron una exposición, como mínimo, 35 veces mayor que la humana según los datos extrapolados. Los efectos adversos del ácido ibandrónico 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).

## **4. INDICACIONES**

### **4.1 Vía Oral**

1. Concentración de 150 mg: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica
2. Concentración de 50 mg: Tratamiento de la osteopatía metastásica por cáncer de mama y de próstata.





## 4.2 Vía Intravenosa (3mg/3ml):

Tratamiento de la osteoporosis cuando este contraindicada la vía oral.

## 5. POSOLOGÍA

### 5.1. Dosis:

#### Vía Oral:

1. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: 150 mg una vez al mes.
2. Tratamiento de la osteopatía metastásica por cáncer de mama y de próstata: 50 mg una vez al día.

#### Vía Intravenosa:

1. Tratamiento de la osteoporosis cuando este contraindicada la vía oral: 3 mg en inyección IV, administrado durante 15 a 30 segundos cada 3 meses.

### 5.2. Modo de empleo o forma de administración.

#### Vía Oral:

El comprimido debe tomarse preferiblemente el mismo día de cada mes, 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 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 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 quedan 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, las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Vía Intravenosa:

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.

Si se olvida una dosis, la inyección debe administrarse tan pronto como sea posible. Después, las inyecciones se deben programar cada 3 meses a partir de la fecha de la última inyección. No se recomienda el uso de ácido ibandronico en pacientes que tengan niveles de creatinina sérica por encima de 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) o que tengan un aclaramiento de creatinina (medido o estimado) inferior a 30 ml/min, ya que los datos clínicos disponibles de ensayos que incluyen este tipo de pacientes son limitados. No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni con insuficiencia hepática. Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, diarrea, náuseas.

Poco frecuentes: Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, vómito, flatulencias.

Raras: Duodenitis

#### Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Flebitis/tromboflebitis,

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareo

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda

Poco frecuentes: Dolor óseo

Raras: Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur

Muy raras: Osteonecrosis mandibular





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción cutánea

Raras: Angioedema, edema facial, urticaria

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacción de hipersensibilidad

### **Trastornos oculares**

Raras: inflamación ocular

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Síndrome pseudogripal, fatiga

Poco frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección, astenia.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El ácido ibandrónico no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano, por tanto, las interacciones metabólicas son consideradas poco probables. Además, la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 85% - 87% (establecido *in vitro* en concentraciones terapéuticas de ácido ibandrónico), y por lo tanto a concentraciones terapéuticas hay una baja probabilidad de interacciones con otros medicamentos debidas a un desplazamiento.

En los estudios de interacción farmacocinética en mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de interacciones con el tamoxifeno o con la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos).

No se ha encontrado ninguna interacción tras administrar este medicamento junto con el melfalán o la prednisolona a pacientes con mieloma múltiple.

La biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico 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 ácido ibandrónico.

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 ibandrónico. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar ácido ibandrónico.

El uso concomitante de Antiinflamatorios No Esteroideos y los bisfosfonatos, provocan irritación gastrointestinal.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Antes de iniciar el tratamiento con Ácido 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.

Realizar controles antes y después del tratamiento de los parámetros de laboratorio siguientes: calcio, fosforo y magnesio séricos, fosfatasa alcalina y otras enzimas hepáticas.

La administración oral de bisfosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, el ácido ibandrónico debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como: Esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras. Para evitar procesos irritativos esofágicos debe evitarse el decúbito durante por lo menos media hora después de la ingesta del medicamento.

Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas y acudir al médico si desarrolla disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva y, los médicos han de estar atentos a cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica para dar instrucciones precisas al paciente para suspender el tratamiento con ácido ibandrónico

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberán mantener una buena higiene dental y realizar un examen dental preventivo, 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 de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

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

El ácido ibandronico, al igual que otros bisfosfonatos de administración intravenosa, puede provocar un descenso transitorio de los valores de calcio sérico. Antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandronico inyectable, hay que tratar la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Todos los pacientes deben recibir un suplemento adecuado de calcio y vitamina D.

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

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo en humanos. No se debe utilizar el ácido ibandrónico durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

### 8.3. Lactancia

Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta con la leche materna. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos de ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. No debe utilizarse el ácido ibandrónico durante la lactancia. No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipocalcemia.

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

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La sobredosis por vía oral puede ocasionar complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras).

Una sobredosis de ácido ibandrónico, como cualquier otro bifosfonato puede producir hipocalcemia que puede estar acompañada de parestesias, contracturas, tétanos, hipotensión.

### 10.2. Tratamiento

Los pacientes que hayan recibido dosis mayores a las recomendadas deberán ser cuidadosamente monitorizados. En los casos de hipocalcemia clínicamente significativa acompañada de parestesia, tétanos e hipotensión, se pueden revertir con una perfusión de gluconato de calcio. En caso de sobredosis por vía oral, se debe administrar leche o antiácidos que se fijan a ácido ibandrónico 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.**

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: a juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

#### **11.1. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: a juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Es recomendable mantenerse de pie o caminar por espacio de 30 minutos luego de la ingesta del medicamento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

