

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 3 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada de 3 ml de solución contiene 3 mg de ácido ibandronico (como 3,375 mg de ibandronato sódico monohidratado).

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

La solución es clara e incolora.

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

Para administración intravenosa.

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

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

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

Si usted olvidó una dosis, se debería administrar la inyección tan pronto como sea posible. Después las inyecciones se deberían programar cada tres meses a partir de la fecha de la última inyección.

Pacientes con insuficiencia renal

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

No se recomienda el uso de Bonviva en pacientes que tengan niveles creatinina sérica por encima de 200 μmol (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 estudios que incluyen este tipo de pacientes son limitados (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No se precisa ningún ajuste posológico (véase la sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste posológico (véase la sección 5.2).

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños.

4.3 Contraindicaciones

- Hipocalcemia (véase la sección 4.4)
- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bonviva como otros bifosfonatos de administración intravenosa, pueden provocar un descenso transitorio de los valores de calcio sérico.

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

Todas las pacientes deben recibir un suplemento adecuado de calcio y Vitamina D.

Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa (ver sección 4.4). Se debe tener cuidado con no administrar las inyecciones de Bonviva vía intra-arterial o paravenosa ya que esto podría causar daño en los tejidos.

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

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva inyectable en pacientes con creatinina sérica por encima de 200 μmol (2,3 mg/dl) o con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (véase sección 4.2 y sección 5.2.).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones medicamentosas

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 ácido ibandronico), 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.

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.

4.6 Embarazo y lactancia

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 (véase la sección 5.3). Se ignora el posible riesgo para la especie humana.

No se debe utilizar Bonviva durante el embarazo.

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 Bonviva durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio al respecto.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad del tratamiento con Bonviva 2,5 mg dosis diaria se evaluó entre 1251 pacientes tratados en 4 estudios clínicos controlados con placebo, el 73 % de estas pacientes provenían del estudio pivotal a 3 años de tratamiento (MF4411). El perfil general de seguridad del tratamiento con Bonviva 2,5 mg dosis diaria en todos estos estudios fue similar al del placebo. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, es decir, un acontecimiento adverso con una relación posible o probable con el medicamento del estudio, fue 19,8 % para Bonviva y 17,9 % para placebo en el estudio esencial de tratamiento (MF 4411).

En un ensayo pivotal a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM16550), la seguridad general de Bonviva 3 mg inyección intravenosa cada 3 meses y Bonviva 2,5 mg dosis diaria, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, fue 26,0 % y 28,6 % para Bonviva 3 mg/3ml inyectable cada tres meses y 20,4/ y 22,6 % para Bonviva 2,5 mg dosis diaria después de uno y dos años, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

La tabla 1 y la tabla 2 enumeran las reacciones adversas tras uno y dos años de tratamiento, respectivamente, en el estudio pivotal en fase III BM16550, comunicadas como posible o probablemente relacionadas el medicamento del ensayo, a más de 1 % de las pacientes tratadas con Bonviva 3 mg inyección intravenosa cada 3 meses o inyección intravenosa de placebo más Bonviva 2,5 mg dosis diaria. No están incluidas las reacciones adversas comunicadas en pacientes tratadas con Bonviva 3 mg inyectables con una frecuencia igual a menor que para las pacientes tratadas de forma oral. En la tabla 1 y en la tabla 2 también se enumeran las reacciones adversas en pacientes tratadas durante 3 años con Bonviva 2,5 mg dosis diaria en el estudio anti fractura (MF4411). Para los dos estudios, se enumeran las reacciones adversas ocurridas con una mayor incidencia en pacientes tratadas con Bonviva en comparación con pacientes tratadas con placebo en el estudio MF4411. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes (>1/100, ≤1/10) ocurridas en el ensayo de osteoporosis en fase III BM16550 tras un año de tratamiento y en el ensayo antifractura en fase III MF4411 (ensayo a tres años) y que el investigador consideró que estaban posible o probablemente relacionadas con el medicamento ensayo

Clasificación Órgano Sistema/Reacción adversa	Datos a un año del estudio BM 16550		Datos a tres años del estudio MF4411	
	Bonviva inyectable 3mg cada 3 meses (N=469) ADR No. (%)	Placebo inyectable + Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria (N=465) ADR No. (%)	Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria (N=977) ADR No. (%)	Placebo (N=975) ADR No. (%)
Trastornos gastrointestinales				
Gastritis	5 (1,1)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarrea	5 (1,1)	2 (0,4)	14 (1,4)	10 (1,0)
Dolor abdominal	13 (2,8)	15 (3,2)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dispepsia	12 (2,6)	18 (3,9)	40 (4,1)	26 (2,7)
Nauseas	8 (1,7)	12 (2,6)	18 (1,8)	22 (2,3)
Estreñimiento	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
Trastornos musculoesqueléticos				
Dolor músculo esquelético	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Artralgia	11 (2,3)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Mialgia	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
Trastornos generales				
Gripe*	22 (4,7)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fatiga	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	5 (1,1)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
Trastornos de la piel				
Exantema	4 (0,9)	3 (0,6)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA versión 7.0

* Se han comunicado casos de síntomas de Pseudo-gripales típicamente relacionados con la primera dosis en pacientes que han recibido Bonviva 3 mg intravenoso cada 3 meses.

El síndrome pseudo-gripal incluye todas las reacciones notificadas como reacciones de fase aguda o síntomas, incluyendo mialgias, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos. Estos síntomas fueron generalmente de corta duración, de intensidad leve o moderada, y remitieron sin requerir medidas adicionales mientras se continuó el tratamiento.

Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes ($>1/100, \leq 1/10$) ocurridas en el ensayo de osteoporosis en fase III BM16550 tras dos años de tratamiento (datos acumulativos) y en el ensayo antifractura en fase III MF 4411 (ensayo a tres años), y que el investigador consideró que estaban posible o probablemente relacionadas con el medicamento del ensayo

Clasificación Órgano Sistema/Reacción adversa	Datos a dos años del estudio BM 16550		Datos a tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva inyectable 3mg cada 3 meses (N=469) ADR No. (%)	Placebo inyectable + Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria (N=465) ADR No. (%)	Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria (N=977) ADR No. (%)	Placebo (N=975) ADR No. (%)
Trastornos gastrointestinales				
Gastritis	6 (1,3)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarrea	5 (1,1)	3 (0,6)	14 (1,4)	10 (1,0)
Dolor abdominal	17 (3,6)	21 (4,5)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dispepsia	14 (3,0)	19 (4,1)	40 (4,1)	26 (2,7)
Nauseas	8 (1,7)	13 (2,8)	18 (1,8)	22 (2,3)
Estreñimiento	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
Trastornos musculoesqueléticos				
Dolor músculo-esquelético	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Artralgia	13 (2,8)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Mialgia	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
Dolor de espalda	5 (1,1)	1 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Trastornos generales				
Gripe *	21 (4,5)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fatiga	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	6 (1,3)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
Trastornos de la piel				
Rash	4 (0,9)	4 (0,9)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA versión 8.0

*Se han comunicado casos de síntomas de Pseudo-gripales típicamente relacionados con la primera dosis, en pacientes que han recibido Bonviva 3 mg intravenoso cada 3 meses.

El síndrome pseudo-gripal incluye todas las reacciones notificadas como reacciones de fase aguda o síntomas, incluyendo mialgias, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y dolor de huesos. Estos síntomas fueron generalmente de corta duración, de intensidad leve o moderada, y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento.

Reacciones adversas con una frecuencia $\leq 1\%$ en el estudio BM16550:

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Poco frecuentes ($>1/100 - <1/1000$)

Trastornos musculoesqueléticos

Dolor óseo

Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de la administración

Astenia
Reacciones en el lugar de la inyección

Alteraciones vasculares

Flebitis/tromboflebitis

Raras (>1/1000 – <1/10.000)

Trastornos del sistema inmunológico:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones de hipersensibilidad
Angioedema
Hinchazón facial/edema
Urticaria

Pruebas de laboratorio

En el estudio pivotal a tres años con Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria (MF 4411) al comparar las anomalías de laboratorio indicativas de una alteración hepática o renal, una alteración hematológica, hipocalcemia o hipofosfatemia, no se encontraron diferencias con respecto al placebo. Tampoco se encontraron diferencias entre el grupo en el estudio pivotal con Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (BM16550).

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 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 4.4)

4.9 Sobredosis

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de la sobredosis de Bonviva.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 osteoclastica 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 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 osteoclastica. No se han detectado indicios de mineralización anómala de las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

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

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

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

Bonviva inyección intravenosa 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 3 primeros 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 2 y 3 años de tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Bonviva 2,5 mg dosis oral diaria y dosis intravenosas intermitentes de hasta 1 mg cada 3 meses, muestra calidad ósea normal y ningún indicio de defecto en la mineralización. Tras 2 años de tratamiento con Bonviva 3 mg inyectable, también se observó una disminución esperada del recambio óseo, calidad ósea normal y ausencia de defecto en la mineralización.

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.

Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses

Densidad mineral ósea (DMO)

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

El análisis fundamental de los datos del estudio BM16550 a un año y el análisis confirmatorio a 2 años demostraron la no inferioridad del régimen de dosificación de 3 mg inyectable cada 3 meses en comparación con la dosis oral diaria de 2,5 mg, respecto al aumento en la media de la DMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter (Tabla 3).

Tabla 3: Cambios relativos medios en el valor de referencia de la BMO de la columna lumbar, cadera completa, cuello femoral y trocánter tras un año (análisis fundamental) y dos años de tratamiento (por protocolo poblacional) en el estudio BM 16550

Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]	Datos a un años del estudio BM 16550		Datos a dos años del estudio BM 16550	
	Bonviva 2.5 mg diario (N=377)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N=365)	Bonviva 2.5 mg diario (N=334)	Bonviva 3 mg inyectable cada 3 meses (N=334)
Columna Lumbar BMO	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Cadera completa DMO	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Cuello femoral DMO	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trocánter DMO	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Además, según el análisis prospectivo a un año, $p < 0,001$ y a dos años $p < 0,001$ Bonviva 3 mg inyectables demostró ser superior que Bonviva 2,5 mg dosis diaria.

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

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

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

Marcadores bioquímicos del recambio óseo

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

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

Bonviva 2,5 mg comprimidos dosis diaria

En un estudio inicial de 3 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre fracturas (MF 4411,) se observó un descenso estadística y clínicamente significativo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (morfométricas) y clínicas (tabla 4). En este estudio se evaluó Bonviva en dosis orales de 2,5 mg al día y dosis intermitentes de 20 mg como régimen exploratorio. Bonviva se administró 60 minutos antes del desayuno o de la primera bebida del día (período de ayuno posterior a la dosis). En este estudio 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 Bonviva 2,5 mg diarios. Esta pauta 2,5 mg redujo la aparición de nuevas fracturas vertebrales radiológicas en un 62 % ($p=0,0001$) durante los tres años del estudio. 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 estudio. No se hallaron indicios de que el efecto se disipara con el tiempo.

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

Tabla 4 resultados del estudio MF 4411 de fracturas a los 3 años (% , IC del 95 %)

	Placebo (N=974)	Bonviva 2,5 mg (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 de Bonviva fue evaluado en un análisis de subpoblación de pacientes que tenían el valor lumbar basal DMO T-score por debajo de $-2,5$ (tabla 5). La reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerada consistente con lo visto para la población global.

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

En el total de la población de pacientes incluidos en el estudio MF4411, 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 con Bonviva 2,5 mg comprimidos dosis oral diaria 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 usando Bonviva 2,5 mg dosis diaria.

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 Bonviva.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Las concentraciones en plasma de ácido ibandronico aumentan de manera proporcional después de la administración intravenosa de 0,5 mg a 6 mg.

Absorción

No procede

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, a concentraciones terapéuticas de ácido ibandrónico), por lo que la posibilidad de interacción medicamentosa por desplazamiento es mínima.

Metabolismo

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

Eliminación

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

El intervalo de las semividas aparentes observadas es amplio, por regla general, la semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están en función de la duración del estudio, de la dosis utilizada y de la sensibilidad del ensayo, la semivida terminal real es probable que sea substancialmente mayor como 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 farmacocinética del ácido ibandrónico se asemeja 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. Los datos sobre pacientes de origen africano son limitados.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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 de ácido ibandrónico, 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 Bonviva en pacientes con insuficiencia renal grave. Sólo se ha evaluado la farmacocinética del ácido ibandrónico en un número limitado de pacientes con enfermedad renal terminal tratada por hemodiálisis, por lo tanto se desconoce la farmacocinética del ácido ibandrónico en los pacientes no tratados por hemodiálisis. El ácido ibandrónico no debería utilizarse en todos los pacientes con una enfermedad renal terminal debido a que los datos disponibles son limitados.

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 posología 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, la función renal es el único factor que merece consideración (véase sección sobre insuficiencia renal).

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el uso de Bonviva por estos grupos de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagenesis/carcinogenesis:

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

Toxicidad sobre la función reproductora:

No se han realizado estudios específicos para el régimen posológico de 3 meses. En estudios para dosis diarias IV no se encontraron pruebas de ningún efecto fetotóxico o teratógeno directo del ácido ibandronico en ratas y conejos. El aumento de peso corporal disminuyó en la generación F1 de las ratas. Otras reacciones adversas del ácido ibandronico en los estudios sobre la toxicidad de la función reproductora de la rata son los mismos que los de los bisfosfonatos como grupo. Se caracterizan por un descenso del número de lugares de implantación, dificultades para el parto natural (distocia) y aumento de las variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y de los uréteres).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido acético glacial
Acetato sódico trihidratado
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Bonviva solución inyectable no se debe mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (5 ml) de vidrio incoloro tipo I, con 3 ml de solución inyectable, dotada de un tapón gris tipo émbolo y capuchón de goma butílica laminada de fluororresina.

Disponible en envase de 1 jeringa precargada y aguja para inyección ó 4 jeringas precargadas y 4 agujas para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

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

La solución que no se use en la inyección, así como la jeringa y la aguja para inyección deberían desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

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

23 Febrero 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13 de Octubre de 2006

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.eu.int/>