

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonviva 150 mg, comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ácido ibandrónico (como ibandronato sódico monohidratado).

Excipientes

Cada comprimido recubierto con película contiene 162,75 mg de lactosa monohidratada. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con forma oblonga, marcados con la inscripción “BNVA” en una cara y “150” 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

Para administración oral.

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

Bonviva 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 (véase la sección 4.5) o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio):

- 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 Bonviva.
- El agua es la única bebida que se puede administrar con Bonviva. Recuerde por favor, 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.

Se deberá indicar a las pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de Bonviva 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 (véanse la secciones 4.4 y 4.5), las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

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 Bonviva en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada (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

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva, hay que corregir la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. El aporte suficiente de calcio y vitamina D es esencial para todas las pacientes.

Los bisfosfonatos se han asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto las pacientes, sobre todo aquellas con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico, habrán de prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas (véase la sección 4.2).

Los médicos han de estar atentos a los signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica durante el tratamiento; las pacientes deben ser instruidas para interrumpir el tratamiento con Bonviva y acudirán al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica del tipo de disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retrosternal o ardor de estómago.

Como los AINEs y los bisfosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes 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 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.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros 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 y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), incluida la leche, pueden interferir en la absorción de Bonviva, como se ha demostrado en los estudios con animales. Así pues, se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar Bonviva y su mantenimiento durante una hora después.

Interacciones medicamentosas

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 Bonviva. 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 Bonviva. En los estudios de interacción farmacocinética con mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de interacciones con el tamoxifeno o con la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos). No se ha hallado ninguna interacción tras administrar este medicamento junto con el melfalán o la prednisolona a pacientes con mieloma múltiple.

La ranitidina administrada por vía intravenosa aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandronico de 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 posología de Bonviva cuando se administre con antagonistas H₂ o con otros principios activos que aumenten el pH del estómago.

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 medicamentosas debidas a un desplazamiento. El ácido ibandronico 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 un estudio a dos años llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la incidencia de acontecimientos en el tracto gastrointestinal superior tras la administración conjunta con aspirina o AINES, fue similar en tratamientos con Bonviva 2,5 mg dosis diaria, y Bonviva 150 mg, dosis mensual tras uno y dos años.

De las 1500 pacientes incluidas en el estudio 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 Bonviva 150 mg una vez al mes o Bonviva 2,5 mg una vez al día.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandróico 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 ibandróico se excreta con la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandróico 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 han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

En un estudio a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de Bonviva 150 mg dosis mensual y Bonviva 2,5 mg, dosis diaria, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa a la medicación, es decir, que tuvieron un acontecimiento adverso relacionado posible o probablemente con la medicación del estudio, representó un 22,7 % y un 25,0 % para Bonviva 150 mg dosis mensual y un 21,5 % y un 22,5 % para Bonviva 2,5 mg dosis diaria 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 tabla 1 la tabla 2 enumeran las reacciones adversas ocurridas a más del 1 % de las pacientes tratadas con Bonviva 150 mg dosis mensual o Bonviva 2,5 mg dosis diaria, en el estudio BM 16549 y de las pacientes tratadas con Bonviva 2,5 mg dosis diaria, en el estudio MF 4411. Las tablas muestran las reacciones adversas a la medicación que ocurrieron a las pacientes de los dos estudios con una mayor incidencia que en las pacientes tratadas con placebo en el estudio MF 4411. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En la tabla 1 se enumeran los datos a un año del estudio BM 16549 y en la tabla 2 se enumeran los datos acumulativos a dos años del estudio BM 16549

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes ($>1/100, \leq 1/10$) ocurridas en estudios de osteoporosis en fase III y que el investigador consideró que estaban posible o probablemente relacionadas con el tratamiento - Datos a un año del estudio BM 16549 y datos a tres años del estudio controlado con placebo sobre fractura MF 4411.

Clasificación Órgano Sistema/Reacción adversa al medicamento	Datos a un año del estudio BM 16549		Datos a tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=396) (%)	Bonviva 2,5 mg dosis diaria (N=395) (%)	Bonviva 2,5 mg dosis diaria (N=977) (%)	Placebo (N=975) (%)
Sistema gastrointestinal				
Reflujo gastroesofágico	0,5	1,0	0,4	0,1
Diarrea	2,5	1,8	1,4	1,0
Dolor abdominal	3,5	2,8	2,1	2,9
Dispepsia	3,3	5,8	4,3	2,9
Nauseas	3,3	3,5	1,8	2,3
Flatulencia	0,5	1,0	0,4	0,7
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	0,8	1,5	0,8	0,6
Trastornos generales				
Gripe*	3,3	0,3	0,3	0,2
Fatiga	1,0	0,3	0,3	0,4
Sistema músculoesquelético				
Artralgia	1,0	0,3	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Trastornos de la piel				
Rash	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versión 6.1

* Se han notificado casos de síntomas pseudo-gripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Bonviva 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 pseudo-gripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, nauseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

Tabla 2: Reacciones adversas acumulativas frecuentes ($>1/100, \leq 1/10$) ocurridas en estudios de osteoporosis en fase III y que el investigador consideró que estaban posible o probablemente relacionadas con el tratamiento – Datos a dos años del estudio BM 16549 y datos a tres años del estudio controlado con placebo sobre fracturas MF 4411

Clasificación Órgano Sistema/ Reacción Adversa al Medicamento	Datos acumulativos a dos años del estudio BM 16549		Datos a tres años des estudio MF 4411	
	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=396) (%)	Bonviva 2.5 mg dosis diaria (N=395) (%)	Bonviva 2.5 mg dosis diaria (N=977) (%)	Placebo (N=975) (%)
Sistema gastrointestinal				
Gastritis	1,0	0,3	0,7	0,5
Reflujo gastroesofágico	0,8	1,0	0,5	0,1
Esofagitis	0	1,0	0,5	0,4
Diarrea	2,5	2,0	1,4	1,0
Dolor abdominal	4,0	3,0	2,1	2,9
Dispepsia	4,0	6,3	4,0	2,7
Nauseas	3,0	3,5	1,8	2,3
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	0,8	1,5	0,8	0,6
Trastornos generales				
Gripe*	3,3	0,3	0,3	0,2
Sistema musculoesquelético				
Calambres musculares	0,5	1,0	0,1	0,4
Artromialgias	1,0	0,5	0	0
Artralgia	1,0	0,5	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Rigidez muscular	1,0	0	0	0
Trastornos de la piel				
Rash	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versión 7.1

* Se han notificado casos de síntomas pseudo-gripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Bonviva 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 pseudo-gripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, nauseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

Reacciones adversas con una frecuencia inferior o igual al 1 %

La lista siguiente da información sobre las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en los estudios MF 4411 cuya frecuencia resultó mayor con Bonviva 2,5 mg, dosis diaria, que con el placebo y en el estudio BM 16549 cuya frecuencia resultó mayor con Bonviva 150 mg, dosis mensual que con Bonviva 2,5 mg, dosis diaria. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Poco frecuentes (1/100 – 1/1000)

Trastornos Digestivos:

gastritis, esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas, vómitos,

disfagia,

Trastornos del Sistema Nervioso:

mareos

Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda

Raras (1/1000 – 1/10.000)

Trastornos Gastrointestinales:

duodenitis

Trastornos del Sistema Inmune:

reacciones de hipersensibilidad

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:

angioedema, edema facial, urticaria

En el estudio 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 Bonviva 150 mg dosis mensual y las tratadas con Bonviva 2,5 mg dosis diaria.

Pruebas de laboratorio

En un estudio esencial a tres años con Bonviva 2,5 mg, dosis diaria (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 estudio 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 4.4)

4.9 Sobredosis

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

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 fijen a Bonviva 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: Bisfosfonatos, código ATC: M05B A06

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 Bonviva 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.

Bonviva 150 mg, dosis mensual

Densidad mineral ósea (DMO)

En un estudio a dos años multicéntrico, doble ciego realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), Bonviva 150 mg administrado una vez al mes ha demostrado ser igual de eficaz aumentando la DMO que Bonviva 2,5 mg administrado 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 3)

Tabla 3: 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 estudio BM 16549		Datos a dos años del estudio BM 16549	
Cambios relativos medios en el valor de referencia % [95% CI]	Bonviva 2.5 mg dosis diaria (N=318)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=320)	Bonviva 2.5 mg dosis diaria (N=294)	Bonviva 150 mg dosis mensual (N=291)
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 $p<0,001$, Bonviva 150 mg, dosis mensual demostró ser superior a Bonviva 2,5 mg, dosis diaria en incrementos de la DMO lumbar.

A un año (análisis fundamental), el 91,3 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de 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 ($p=0,005$). A dos años, el 93,5 % y 86,4 % de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg o la dosis diaria de Bonviva 2,5 mg, respectivamente fueron respondedores.

A un año, en cadera completa, el 90 % ($p<0,001$) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de Bonviva 150 mg y el 76,7 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de Bonviva 2,5 mg 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 Bonviva 150 mg y el 78,4 % de las pacientes que recibieron la dosis diaria de Bonviva 2,5 mg 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 150 mg y de las pacientes que reciben la dosis diaria 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 Bonviva 150 mg y de -67 % para la dosis diaria de Bonviva 2,5 mg. A dos años la mediana de los cambios relativos fue de -68 % y -62 % en los brazos de dosis mensual de 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg respectivamente.

A un año el 83,5 % ($p=0,006$) de las pacientes que recibieron la dosis mensual de 150 mg de Bonviva y el 73,9 % de las pacientes que recibieron Bonviva 2,5 mg dosis diaria resultaron respondedores (definido como un descenso ≥ 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 Bonviva 150 mg sea igual de efectivo en la prevención de fracturas que Bonviva 2,5 mg, dosis diaria.

Bonviva 2,5 mg, dosis diaria

En el primer estudio a 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 búsqueda de dosis. 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 2928 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 % (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, 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 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 la reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue considerado 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, dosis diaria (N=575)
Reducción del riesgo relativo Nuevas fracturas vertebrales morfométricas		59 % (34,5 , 74,3)
Incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas	12,54 % (9,53 , 15,55)	5,36 % (3,31 , 7,41)
Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales clínicas		50 % (9,49 , 71,91)
Incidencia de fracturas vertebrales clínicas	6,97 % (4,67 , 9,27)	3,57 % (1,89 , 5,24)
DMO: diferencia media a los 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 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 Bonviva.

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales del ácido ibandrónico 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 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 Bonviva 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. 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 Bonviva.

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 del plasma humano es aproximadamente un 85 % - 87 % (determinada en condiciones in vitro, con concentraciones farmacológicas terapéuticas), 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

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 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.

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 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 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 Bonviva en pacientes con insuficiencia renal grave (véase la sección 4.2 y sección 4.4). 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 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, aquél 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 ibandrónico.

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 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada
Povidona
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Ácido esteárico
Sílice coloidal anhidra

Cubierta del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio E171
Talco
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bonviva 150 mg comprimidos con cubierta pelicular se presentan en blísteres (de Aluminio/Aluminio) con 1 ó 3 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

PVP: 33,32 € PVP (iva): 34,66 €

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

Ninguna especial.

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/1/03/265/003

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/>