



# HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



Vol. 2, Nº 1/2008

ISSN 1887-228X

## ÁCIDO IBANDRÓNICO

Robles García, IS. FEA Servicio de Farmacia, Gerencia única área IV. Ariza Copado, MA. Farmacéutica Gerencia Atención Primaria de Murcia. Ruiz Ramírez, JC. Farmacéutico Gerencia Atención Primaria de Murcia.

### NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACIONES

**BONVIVA®** 150 mg comprimidos recubiertos con película: 1 comprimido

### CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica.

### DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

<b>INDICACIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (baja densidad de masa ósea, edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal).</li><li>• Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, pero la eficacia en fracturas de cuello femoral ni otras fracturas no vertebrales no ha sido establecida.</li></ul>
<b>MECANISMO DE ACCION</b>	El ácido ibandronico pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo, inhibiendo la actividad osteoclástica (inhibición de la resorción ósea) sin influir directamente en la formación del hueso. Conduce a una disminución del recambio óseo elevado, incremento de la densidad mineral ósea (DMO) y reducción del riesgo de fracturas. No impide el reclutamiento de los osteoclastos.
<b>FARMACOCINETICA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absorción: El ácido ibandronico se absorbe rápidamente en la parte alta del tubo digestivo tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan al cabo de 0,5 a 2 horas en ayunas, con una biodisponibilidad absoluta del 0,6%. La biodisponibilidad y el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) disminuyen significativamente cuando se administra junto con alimentos o bebidas distintas al agua. Por lo que se recomienda esperar 60 minutos después de la toma.</li><li>• Distribución: Se une rápidamente al hueso o se excreta por orina. El 40-50% de la cantidad circulante en plasma, en mujeres posmenopáusicas, llega al hueso. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 85-87%.</li><li>• Metabolismo: el ácido ibandronico no se metaboliza.</li><li>• Eliminación: La fracción absorbida del ácido ibandronico desaparece de la circulación a través de la absorción ósea y el resto se elimina inalterado por los riñones. La fracción no absorbida del ácido ibandronico se excreta de forma intacta con las heces.</li></ul> <p>La semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas, aunque es probable que sea sustancialmente más larga al igual que ocurre con otros bifosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden enseguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 8 horas de su administración oral.</p>
<b>POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION</b>	<p>La dosis recomendada es de un comprimido de 150mg vía oral una vez al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes.</p> <p>Los comprimidos deben 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 o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua del grifo (nunca agua mineral), de 180 a 240 ml, sentadas o de pie. Las pacientes no se podrán tumbiar hasta 1 hora después.</li><li>• Los comprimidos no se deben masticar ni chupar debido al peligro potencial de úlceras bucofaringeas.</li></ul> <p>En caso de olvido de una dosis, la paciente deberá tomar un comprimido la mañana siguiente al día en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que le queden 7 días o menos para la</p>

	<p>administración de la siguiente, en cuyo caso esperará y continuará tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.</p> <p>Si el aporte dietético es insuficiente, las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia renal</u></p> <p>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. Si es inferior, no se recomienda su uso, debido a que la experiencia clínica es limitada.</p> <p><u>Pacientes con alteraciones de la función hepática</u></p> <p>No se precisa ningún ajuste posológico.</p> <p><u>Pacientes de edad avanzada</u></p> <p>No se requiere ningún ajuste</p>
<p style="text-align: center;"><b>SEGURIDAD</b></p>	<p><b>Reacciones adversas</b></p> <p>Las reacciones adversas frecuentes (1-10%) tras la administración de ácido ibandronico mensual durante 2 años fueron: dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, gastritis, fatiga, artralgia, mialgia, artromialgia, rigidez muscular y síndrome pseudo-gripal.</p> <p>Según los estudio realizados, el perfil de seguridad del ácido ibandronico mensual parece similar la del ácido ibandronico diario, sin que existan diferencias en el porcentaje de pacientes que sufrieron una reacción adversa (30-37%), ni en el porcentaje de abandonos debidos a reacciones adversas (5,1-7,6%).<sup>2</sup></p> <p><b>Advertencias y precauciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de iniciar el tratamiento es preciso 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.</li> <li>• Las pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico, habrán de prestar especial atención y cumplir estrictamente las instrucciones posológicas.</li> <li>• 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 interrumpirlo y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica del tipo de disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o ardor de estómago.</li> <li>• Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos de administración oral.</li> <li>• En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) se debe realizar un examen dental antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandronico y evitar, si es posibles, tratamientos dentales invasivos.</li> </ul> <p><b>Interacciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Alimentos:</u> 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.</li> <li>• <u>Medicamentos:</u> los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) dificultan la absorción del ácido ibandronico. No es necesario un ajuste de la posología del ácido ibandronico cuando se administre con antagonistas H2 o con otros principios activos que aumenten el pH del estómago.</li> </ul>

### EFICACIA CLÍNICA COMPARATIVA

Los principales ensayos clínicos en los que se ha estudiado la eficacia y seguridad del ácido ibandronico en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, son los estudios BONE<sup>3</sup> y MOBILE<sup>2,4</sup>, en los que se comparó el ácido ibandronico oral diario con ácido ibandronico oral en pautas intermitentes a distintas dosis. El primero de los estudios tuvo como objetivo principal determinar la incidencia del riesgo de fractura y como objetivo secundario el efecto sobre la DMO. El objetivo principal del segundo fue la determinación del efecto sobre la DMO. Respecto a este punto, cabe destacar que en la guía de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) para la evaluación de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica<sup>5</sup>, se define como variable principal de eficacia la incidencia de nuevas fracturas (vertebrales y no vertebrales, pero estudiadas en ensayos diferentes). Tanto los valores de DMO (densidad mineral ósea) como de marcadores bioquímicos no se consideran una variable subrogada apropiada para el estudio de la reducción de fracturas en ensayos clínicos.

### **Estudio BONE<sup>3</sup>:**

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado frente a placebo, de tres años de duración, en el que se basó la autorización de la formulación del ácido ibandronico 2,5 mg/día (EMA, febrero 2004, no comercializada en España). El estudio determinó el efecto del ácido ibandronico sobre la incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas (n=2.946) con fractura vertebral previa (media de edad 69 años), a dosis de 2,5 mg/día, frente a dosis de 20 mg administradas de manera intermitente (20 mg cada 48 horas por 12 dosis, cada 3 meses) y frente a placebo. Todas las mujeres recibían calcio 500 mg y vitamina D 400 UI al día. Tras tres años, la reducción relativa del riesgo de incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas comparado con placebo fue del 62% en el grupo de 2,5 mg/día y del 50% en el grupo de 20 mg (p<0,001). Se analizaron los resultados de DMO, observándose aumentos significativos de los tratamientos activos frente a placebo, tanto en DMO de columna vertebral (6,5%; 5,7% y 1,3%, para 2,5mg, 20mg y placebo respectivamente) como en DMO de cadera (3,4%; 2,9% y -0,7%, respectivamente). El ácido ibandronico no demostró ser más eficaz que placebo en la reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera.

### **Estudio MOBILE<sup>2,4</sup>:**

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, de grupos paralelos, de no inferioridad, con 2 años de duración, en el que se basó la autorización de la formulación de ácido ibandronico mensual en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, que se comercializa ahora en España. El estudio, en el que participaron 1.609 mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 66 años, se comparó el efecto sobre la DMO lumbar de ácido ibandronico en pauta diaria frente a ácido ibandronico en diferentes pautas mensuales: 50 mg 2 días consecutivos/mes; 100 mg/mes, 150 mg/mes. Todas las mujeres recibían calcio 500 mg y vitamina D 400 UI al día. Los resultados muestran que el ácido ibandronico oral mensual no es inferior, respecto al aumento de la DMO lumbar, al ácido ibandronico oral diario. El aumento de DMO lumbar a 2 años fue de 5,0% (IC 95% 4,4-5,5) en el grupo de 2,5 mg/día y 6,6% (IC 95% 6,0-7,1) en el grupo de 150 mg/mes. El aumento de DMO de cadera completa fue de 2,5% (IC 95% 2,1-2,9) y de 4,2% (IC 95% 3,8-4,5), respectivamente.

Por el momento, no se ha publicado ningún ensayo en el que ácido ibandronico oral mensual (150 mg/mes) reduzca la incidencia de fracturas vertebrales. Sin embargo, debido a que el ácido ibandronico diario y el ácido ibandronico en pauta intermitente sí lo han hecho (ESTUDIO BONE), y visto que en el estudio MOBILE, la forma mensual mostró no ser inferior a la dosis diaria, se asume su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales (lo mismo que ocurre con las formas de administración semanal de otros bisfosfonatos). Por el contrario, ácido ibandronico (ni diario, ni intermitente, ni mensual) no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera, a diferencia de otros bisfosfonatos (alendronato y risedronato).

### **Estudios comparativos:**

En la actualidad está en marcha el estudio **MOTION** (siglas en ingles de Terapia Mensual de Ibandronato para Intervención en Osteoporosis), de un año de duración. Se trata de un estudio de no inferioridad que compara la variación de DMO lumbar y de cadera del ácido ibandronico mensual frente al ácido alendronico semanal en 1760 mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, no está diseñado para medir la incidencia de fractura de cadera que es la variable primaria en el tratamiento de la osteoporosis. Los cambios relativos de DMO lumbar observados durante el año que duró el estudio para el ácido ibandronico mensual y el ácido alendronico semanal fueron similares (5,10% y 5,78%, respectivamente), al igual que los cambios relativos de DMO de cadera (2,94% y 3,03%, respectivamente). El perfil de seguridad de ambos tratamientos también fue similar, observándose una reducción estadísticamente significativa del riesgo de efectos adversos gastrointestinales graves en el grupo de pacientes tratados con el ácido ibandronico oral mensual. Queda por ver si la reducción es también clínicamente significativa. Los resultados preliminares del estudio se presentaron en el congreso de la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral, celebrado en septiembre de 2007.<sup>6</sup>

### **Adherencia al tratamiento.**

#### **ESTUDIO BALTO<sup>7</sup>**

No se han localizado estudios comparativos con un diseño adecuado que evalúen la adherencia al tratamiento con pautas mensuales y semanales de bifosfonatos. El estudio en el que se basa la afirmación de que la adherencia al tratamiento con una presentación mensual es superior respecto a la semanal es un estudio de preferencia de pacientes, prospectivo y abierto, realizado a través de cuestionarios donde se constata la elección por parte de las pacientes (n=342) de las formas mensuales respecto a las semanales (71,4% vs 28,6%). Las razones expuestas por las pacientes sobre la preferencia del régimen mensual son una mayor facilidad para seguir el tratamiento durante periodos de tiempo prolongados, así como una posible mejor tolerancia a los efectos adversos. Los autores infieren y concluyen que una mayor preferencia por la presentación mensual influirá en una mayor adherencia al tratamiento, y por lo tanto, en mejores resultados clínicos, pero no se da ningún resultado que valore el cumplimiento terapéutico.<sup>7</sup>

El estudio **PERSIST<sup>8</sup>**, llevado a cabo en 103 centros de salud de Reino Unido, durante un periodo de 6 meses, se pone de manifiesto que la administración del ácido ibandronico por vía oral, una vez al mes, en combinación con un programa de apoyo a las pacientes parece asociarse a un mayor índice de cumplimiento y de adherencia al tratamiento que la administración de alendronato vía oral una vez por semana. El grupo tratado con alendronato no recibió programa de apoyo.

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Principio activo	DDD	Coste tto/día (€)	Coste DDD/mes
Ácido ibandronico 150 mg mensual	5 mg	1,16	34,66
Ácido alendronico 70mg semanal/ Ácido alendronico 10mg día*	10 mg	0.88	24,68
Ácido risedronico 35mg semanal/ácido risedronico 5 mg día	5 mg	1,40 <sup>§</sup>	39,37 <sup>§</sup>

\*El ácido alendronico tiene precio de referencia (24,68 €). Orden SCO/3997/2006 (BOE 30/12/06)  
<sup>§</sup>Precio medio de ambas presentaciones

## CONCLUSIONES

- ✚ El ácido ibandrónico es el primer bifosfonato de administración única mensual oral.
- ✚ Presenta un perfil de seguridad similar al de otros bifosfonatos.
- ✚ Está indicado en la prevención secundaria de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas. sin embargo, no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera a diferencia del ácido risedrónico y el ácido alendrónico.
- ✚ Sólo en el estudio BONE el objetivo era determinar la incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, pero en él no se utilizó la dosis de 150mg mensual.
- ✚ El aumento de la DMO (objetivo principal de los demás estudios) no se considera una variable apropiada para evaluar la incidencia de fracturas en ensayos clínicos en osteoporosis posmenopáusica.
- ✚ Faltan estudios comparativos frente a los principales competidores (ácido alendrónico y ácido risedrónico).
- ✚ Se desconoce si con la administración mensual se consigue un mejor cumplimiento que con una frecuencia de administración semanal.
- ✚ A falta de estudios coste-eficacia o coste-efectividad, los costes de tratamiento basados en el precio y DDD, son superiores al ácido alendrónico.

*En conclusión, en la actualidad, los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica son el ácido alendrónico y el ácido risedrónico ya que han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. La reducción del riesgo de fractura de cadera se observó en mujeres mayores de 65 años y con fractura vertebral previa. El ácido ibandrónico presenta una posología más cómoda, si bien se desconoce si con una administración mensual se consigue un mejor cumplimiento del tratamiento o una reducción de los efectos adversos. Al no haber demostrado por el momento reducir las fracturas de cadera, no se puede recomendar como fármaco de elección.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de BONVIVA. EMEA y Ministerio de Sanidad y Consumo.  
Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bonviva/>.
2. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:654-661.
3. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241-9.
4. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1315-22.
5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women. CPMP/EWP/552/95. January 2001. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/cwp/055295/pdf>.
6. Miller PD, Zerbini CAF, Recker RR, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Clinical comparison in BDM gains with monthly oral ibandronate (150mg) and weekly oral alendronate (70mg). Results from the MOTION study. 2007, ASBMR 29th Annual Meeting in Honolulu, Hawaii, USA. Abstract W354. Disponible en: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>
7. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, Masanauskaite D. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec;21(12):1895-903.
8. Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006 Aug;60(8):896-905.

Comité de redacción: Juan Carlos Ruiz Ramírez, María Angeles Ariza Copado, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, María del Mar Soler Soler y Isabel Susana Robles García.

Edita: Gerencia de Atención Primaria de Murcia, Cartagena, Lorca y Caravaca. Servicio Murciano de Salud.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.