

ÁCIDO IBANDRÓNICO

Nueva presentación de ácido ibandronico de administración oral única mensual.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

El ácido ibandronico es un bifosfonato que actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo donde inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos.

INDICACIONES (1)

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (baja densidad mineral ósea, edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal). Se ha demostrado una reducción del riesgo de **fracturas vertebrales** (con otra dosificación). La eficacia en **fracturas de cuello femoral no ha sido establecida**.

No está indicado en la prevención primaria de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica diagnosticada.



POSOLÓGIA (1)

Un comprimido de 150 mg **una vez al mes**. El comprimido debe tomarse preferiblemente **el mismo día de cada mes**, después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio). Los comprimidos deben tragarse **enteros** con un vaso de agua (180 a 240 ml) estando la paciente sentada o de pie y no se podrá tumbar hasta 1 hora después de haberlo tomado. Los comprimidos **no se deben masticar o chupar** debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.

En caso de olvido de una dosis, ésta se debe tomar a la mañana siguiente del día que se recuerde que se olvidó, a menos que queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis, en cuyo caso se deberá esperar hasta esa fecha y continuar tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. **No se deben tomar dos comprimidos en la misma semana.**

Si el aporte dietético fuera insuficiente, las pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

Insuficiencia hepática y renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con aclaración de creatinina inferior a 30 ml/minuto no se recomienda su uso.

Ancianos: no es necesario realizar ajuste de dosis.

FARMACOCINÉTICA (1)

-Absorción: El ácido ibandronico se absorbe rápidamente en la parte alta del tubo digestivo tras su administración oral. Su biodisponibilidad disminuye un 90% si se toma junto con alimentos o bebidas distintas del agua.

-Distribución: Tras su absorción se une rápidamente al hueso o se excreta en orina. La cantidad de la dosis que llega al hueso se estima como el 40-50% de la dosis circulante. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 85%-87%.

-Metabolismo: El ácido ibandronico no se metaboliza.

-Eliminación: La fracción absorbida que no se fija en el hueso se elimina por orina y la fracción no absorbida se elimina por las heces.

EFFECTOS SECUNDARIOS (1)

La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. Con una **frecuencia >1%** (en el estudio

de 2 años) se produjeron: dolor abdominal, dispepsia, náuseas, artralgias, mialgias, síndrome gripal (más común con 150 mg mensual que con 2,5 mg diario), rigidez muscular, gastritis y diarrea.

INTERACCIONES (1)

• **Alimentos:** la biodisponibilidad oral del ácido ibandronico disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los alimentos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), incluida la leche, pueden interferir en su absorción. Se recomienda ayuno nocturno (como mínimo de 6 horas) antes de tomar el medicamento y mantenerlo 1 hora después de tomarlo.

• **Medicamentos:** los antiácidos, los suplementos de calcio y otros medicamentos por vía oral que contienen cationes multivalentes dificultan la absorción de ácido ibandronico. No es necesario realizar un ajuste de la posología en el caso de administrar antagonistas H2 u otros medicamentos que aumenten el pH del estómago.



CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

CONTRAINDICACIONES:

- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de sus excipientes.
- 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.

PRECAUCIONES:

- 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.
- Las pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito intestinal deberán prestar especial atención y cumplir estrictamente las instrucciones posológicas.
- Se deberá estar atentos a los signos y 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 retrosternal o ardor de estómago.
- Se han 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.
- En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p. ej. 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 posible, tratamientos dentales invasivos.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Contraindicado.

EFICACIA

Hay **5 estudios** publicados aleatorizados, doble ciego y con una duración de hasta tres años que han determinado la seguridad y eficacia de diferentes regímenes posológicos de ácido ibandronico oral (desde 2,5 mg/día a 150 mg mensuales en dosis única) en osteoporosis postmenopáusica (2,8). Dos de los estudios no usaron placebo o comparador activo (2,3,4) y solamente un estudio (5,6), **en el cual no se utilizó la dosis de 150 mg mensuales en dosis única**

tuvo como objetivo principal determinar la incidencia del riesgo de fractura.

En todos los estudios los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (500 mg) y vitamina D (400 UI).

Es importante 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⁽⁹⁾, 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.**

ESTUDIOS CON DOSIS ÚNICA MENSUAL:

– El estudio **MOBILE**^(2,3) (n= 1.609, duración 2 años) ha sido **el único estudio que ha evaluado la dosis de 150 mg en dosis única mensual**, aunque sin comparador activo o placebo. Su objetivo era determinar el **aumento de DMO* lumbar** y no la incidencia de fracturas. Se compararon diferentes regímenes posológicos de ácido ibandronico (50 mg al día dos días al mes, 100 mg mensuales, 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios). Tanto al año como a los dos años se produjeron los mismos incrementos de DMO con los diferentes regímenes tanto lumbar como en cadera, aunque a los dos años se observó que la dosis de 150 mg mensuales fue superior a la de 2,5 mg diarios en el incremento de la DMO lumbar (p<0.001).

ESTUDIOS CON OTRAS DOSIS:

– El estudio **BONE**^(5,6) (n=2.946, duración 3 años) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, determinó el efecto de ácido ibandronico 2,5 mg/día, 20 mg de manera intermitente (20 mg cada 48 horas por 12 dosis en el inicio de cada ciclo trimestral) ó placebo, sobre la **incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales** en mujeres postmenopáusicas **con fractura vertebral previa** (media de edad 69 años). 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). Ácido ibandronico no demostró ser más eficaz que placebo en la reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera.

– Dos pequeños estudios^(7,8) (n=180 y n=240, duración 1 y 2 años respectivamente) determinaron que ácido ibandronico 2,5 mg/día y 20 mg intermitentemente fueron superiores a placebo en **incrementar la DMO** de columna y cadera, respecto a niveles basales, tanto en el estudio de 1 año como en el de 2 años.

– Otro estudio⁽⁴⁾ (n=235, duración 48 semanas) en el que se comparó ácido ibandronico 2,5 mg/día con ácido ibandronico 20mg/semana para medir el **incremento de la DMO** de columna y cadera. No se encontraron diferencias entre ambos regímenes posológicos.

En la evaluación técnica realizada por el **NICE**⁽¹⁰⁾ (Nacional Institute for Clinical Excellence) sobre los bifosfonatos (excluido ácido ibandronico), raloxifeno y teriparatida se recomienda que los **bifosfonatos** deben ser usados como una opción de tratamiento para la **prevención secundaria** de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis diagnosticada.

No se han localizado estudios comparativos con un diseño adecuado que evalúen la adherencia al tratamiento con tratamientos 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 de las formas mensuales respecto a las semanales (71% vs 29%). 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^(11,12).

En la actualidad está en marcha el estudio MOTION que durará un año. Es un estudio de no inferioridad que compara la variación de DMO lumbar y de cadera de ácido ibandronico mensual con alendronato semanal en 1.900 mujeres postmenopáusicas.

CONCLUSIONES

1. El ácido ibandronico es el primer bifosfonato de administración única mensual oral.
2. Está indicado para la prevención secundaria de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. No ha demostrado eficacia en fracturas de cadera.
3. Sólo en el estudio BONE el objetivo del estudio era determinar la incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, pero en él no se utilizó la dosis de 150 mg mensuales.
4. 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 postmenopáusica.
5. No hay estudios que comparen ácido ibandronico mensual con otros principios activos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.
6. No se ha podido demostrar que la administración mensual frente a la semanal aporte una mejora en el cumplimiento terapéutico.

MEDICAMENTO (con receta médica)	PVP	CTA*
BONVIVA 150 mg 1 comp	34,66 €	415,92 €
ALENDRONATO SEMANAL EFG 4 comp	24,68 €**	296,16 €

Fuente: Base de Datos del Medicamento. BOT. Disponible en:

www.portalfarma.com/home.nsf.

* CTA: Coste tratamiento año.

**Precio de referencia.

BI BL IOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de BONVIVA®. EMEA y Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bonviva/>.
2. Millar PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005;20:1315-22.
3. Cooper C, Delmas PD, Hughes C et al. Two year efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the MOBILE study. European Congress of Rheumatology 2005 (EULAR 2005) 2005.
4. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4609-15.
5. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.
6. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004;15:792-8.
7. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized double-blind, placebo-controlled dose-finding study. Bone 1996;19:527-33.
8. Riis BJ, Ise J, von Stein T et al. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:1871-8.
9. 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>.
10. National Institute for Clinical Excellence. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology Appraisal Guidance 2005;87.
11. Emkey R, Binkley N, Seidman L, Rosen C. BALTO I: women treated for osteoporosis rate preference and convenience for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate. Journal of Bone and Mineral Research 2005;20(Suppl 1):S416.
12. Sotoca JM, Alberdi A, Ribas J. Ibandronato mensual para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Atención Farmacéutica 2006;8(6):380-3.

POTENCIAL TERAPÉUTICO



NULO O PEQUEÑO

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> 6 Vindionet (Farmacia/Boletines)

Autores: Sangrador Rasero A*, Casado Casuso S*, Gutiérrez Revilla JJ**, Gutiérrez Pérez I**.

Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria.

(*) Gerencia Santander-Laredo. (**) Gerencia Torrelavega-Reinoso.