

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBANOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg ÁCIDO IBANDRÓNICO LABORATORIO PASTEUR S.A.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
20 JUN 2008	
Nº Ref.	785/08
Nº Registro	1688/08
Firma Profesional	1164

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ibandronato sódico monohidrato 168,75 mg

(Equivalente a 150mg de ácido Ibandrónico)

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Povidona, Crospovidona, Estearil fumarato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa Monohidrato, Polietilenglicol 6000, Hipromelosa, Talco, Dioxido de titanio.

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas.

En mujeres postmenopáusicas el tratamiento con ibandronato produjo cambios indicativos de resorción ósea dosis-dependientes, incluyendo disminuciones de los marcadores bioquímicos de degradación del colágeno óseo (deoxipiridinolina/creatinina urinaria y C-telopéptido entrecruzado de colágeno tipo I) en dosis diarias en el rango de 0,25 a 0,5 mg, y en dosis mensuales en el rango de 100 mg a 150 mg.

Mecanismo de acción: la acción del ibandronato sódico a nivel del tejido óseo se basa en su afinidad por los cristales de hidroxapatita ósea. Inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce la resorción y el recambio óseo.

Se observaron cambios en los marcadores de formación ósea con posterioridad a los cambios en los marcadores de resorción ósea, debido a la asociación natural entre resorción y formación ósea. Los marcadores de recambio óseo alcanzaron un porcentaje de aproximadamente 64% por debajo de los valores basales luego de 6

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

meses de tratamiento, y permanecieron estables con el tratamiento continuo de hasta 3 años. Al interrumpir el tratamiento se verifica en mujeres postmenopáusicas una regresión a los valores basales de resorción ósea pretratamiento.

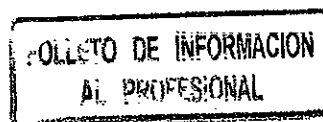
Propiedades farmacocinéticas.

Absorción: la absorción de ibandronato por vía oral, ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas se incrementan de un modo lineal con la dosis hasta los 50 mg; por encima de esta dosis, el incremento no es lineal. El tiempo al peak plasmático de ibandronato se alcanza en el rango de 0,5 h a 2 h (promedio 1h.) en mujeres postmenopáusicas en ayunas. La biodisponibilidad oral promedio de ibandronato (2,5 mg) fue de aproximadamente el 0,6% de la dosis intravenosa. La absorción es afectada por alimentos o bebidas (excepto agua). La biodisponibilidad oral se reduce en un 90% cuando la droga es administrada con un desayuno estándar, con respecto a la biodisponibilidad en ayunas. La biodisponibilidad no es afectada significativamente cuando la toma de ibandronato se realiza 60 minutos antes de una comida. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) se reducen cuando se ingieren bebidas o alimentos antes de transcurridos 60 minutos desde la toma de ibandronato.

Distribución: Tras la absorción, el ibandronato se une rápidamente al hueso o es excretado en la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente es al menos de 90L, y el 40 a 50% de la dosis circulante es removida de la circulación hacia el hueso. *In vitro*, en suero humano, la unión a proteínas fue superior al 85%.

Metabolismo: no hay evidencia de metabolismo sistémico de ibandronato en humanos.

Eliminación: la porción de ibandronato que no es removida de la circulación por absorción ósea, es eliminada inalterada por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). El ibandronato no absorbido es eliminado inalterado en las heces. La eliminación plasmática de ibandronato es multifásica. El clearance renal de la droga y su distribución en el hueso dan cuenta de una rápida y temprana declinación en las concentraciones plasmáticas, que alcanzan el 10% de la $C_{m\acute{a}x}$ dentro de las 3 u 8 horas de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Esta es seguida por una



La vida media terminal aparente de ibandronato proveniente de comprimidos de 150 mg, en mujeres postmenopáusicas está comprendida en el rango de 37 hs a 157 hs. El clearance total de ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 ml/min. El clearance renal es del 50% al 60% del clearance total y está relacionado con el clearance de creatinina.

Pedriátrica: no se ha estudiado la farmacocinética de ibandronato en menores de 18 años.

Insuficiencia renal: el clearance renal de ibandronato en pacientes con distinto grado de deterioro renal se relaciona linealmente con el clearance de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) la exposición sistémica (AUC_{∞}) se incrementó 2 veces con respecto a la de individuos sanos.

Insuficiencia hepática: dado que ibandronato no es metabolizado en el hígado, no se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de ibandronato en pacientes con deterioro hepático.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

Dosis diaria recomendada: 1 comprimido (150 mg de ácido ibandrónico) una vez al mes, en la misma fecha todos los meses.

A fin de maximizar la absorción y el beneficio clínico, el comprimido debe tomarse por lo menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (excepto agua) del día o de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

cualquier medicación o suplemento nutricional, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas.

Para facilitar la llegada del comprimido al estómago, y de ese modo reducir el potencial de irritación esofágica, el producto se debe tomar estando de pie, o sentado en posición erguida y con un vaso de agua común (no menos de 120 ml). Debe evitarse el agua altamente mineralizada. Los pacientes no deben recostarse durante los 60 minutos posteriores a la toma del comprimido.

Los comprimidos no deben disolverse en la boca ni masticarse, a fin de evitar una potencial ulceración orofaríngea.

Ante el olvido de la toma mensual de IBANOX, y si la próxima toma está prevista para más allá de 7 días, el comprimido debe tomarse en la mañana del día siguiente a aquel en que el paciente percibe el olvido. En adelante el paciente debe volver al esquema de tomas *originalmente elegido*.

El paciente no debe tomar dos comprimidos dentro de la misma semana. Si la próxima toma está programada para dentro de 1 a 7 días, el paciente debe esperar hasta esa fecha para tomar el comprimido.

Puede ser necesario administrar un suplemento de calcio y vitamina D si la ingesta dietaria es insuficiente.

Disfunción renal / ancianos: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 ml / min. No se recomienda el uso de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml / min).

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis.

Paciente geriátricos: no se requiere un ajuste de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipocalcemia no corregida. Imposibilidad para permanecer parado o sentado de manera erguida durante por lo menos 60 minutos.

Contraindicado en Embarazo y Lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REACCIONES ADVERSAS

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración con ibandronato en mujeres postmenopáusicas se compararon los dos regímenes orales de ibandronato (2,5 mg diarios y 150 mg mensual); los perfiles de seguridad y tolerancia resultaron ser similares para ambos regímenes. La incidencia de eventos adversos serios fue de 4,8% en el grupo ibandronato 2,5 mg diarios, y de 7,1% en el grupo ibandronato 150mg una vez al mes. El porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos fue de aproximadamente 8,9% en el grupo 2,5 mg y de 7,8% en el grupo 150 mg.

Se enumeran a continuación los eventos adversos observados con una incidencia ≥ 2 % y superior a placebo, sin que se haya atribuido una relación causal con la droga:

Cardiovasculares: hipertensión.

Gastrointestinales: dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal.

Musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, osteoartritis localizada, mialgia, calambres musculares.

Respiratorios: nasofaringitis, rinitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior.

Nerviosos: cefaleas, mareos.

Piel y Anexos: rash. Combinación de rash prurítico, rash macular, rash papular, rash generalizado, rash eritematoso, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis medicamentosa, eritema y exantema.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Psiquiátricos: insomnio

Otros: cuadro similar al gripal, heces de color oscuro o con aspecto alquitranado (poco común)

Los pacientes con historia previa de enfermedad gastrointestinal, incluyendo pacientes con úlcera sin sangrado u hospitalización recientes y pacientes con dispepsia o reflujo controlado por medicación, fueron incluidos en un estudio de un mes de tratamiento. En estos pacientes no se detectó diferencia significativa en efectos adversos gastrointestinales entre el régimen posológico de 150 mg una vez al mes y el de 2,5 mg diarios.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Eventos adversos oculares: se ha descrito que los bifosfonatos pueden estar asociados con inflamación ocular tal como uveítis y escleritis. En algunos casos los eventos no se resolvieron hasta que los bifosfonatos se discontinuaron. Dos pacientes que recibieron ibandronato sódico una vez al mes experimentaron inflamación ocular (un caso de uveítis y uno de escleritis).

Resultados de laboratorio: en un estudio de 3 años de duración se verificó una disminución total en los niveles de fosfatasa alcalina en los grupos de tratamiento con ibandronato comparado con el grupo placebo. No se verificaron anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática o renal, hipocalcemia o hipofosfatemia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Con anterioridad al inicio del tratamiento verificar la completa remisión de todo disturbio del metabolismo del calcio y minerales, como así también la ausencia de hipocalcemia y de hipovitaminosis D.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal superior:

A los efectos de minimizar el riesgo de daño esofágico, deberá advertirse a los pacientes sobre la importancia del estricto cumplimiento de las instrucciones de administración.

Administrar con especial precaución en pacientes con trastornos del tracto gastrointestinal en fase activa, tales como disfagia, enfermedad esofágica sintomática, gastritis, duodenitis o úlcera.

Se deberá asegurar un aporte nutricional adecuado de calcio y vitamina D. Insuficiencia renal severa: no se recomienda el empleo de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$).

Osteonecrosis de mandíbula: en pacientes tratados con bifosfonatos se ha reportado osteonecrosis, principalmente de mandíbula. La mayoría de los casos se han presentado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales, pero algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo de osteonecrosis conocidos incluyen: diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (ej. quimioterapia, radioterapia, corticoides), y

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

trastornos co-mórbidos (ej. anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente).

En aquellos pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula (OM) en el curso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de OM; en los pacientes que necesitan intervenciones dentales, el profesional tratante deberá evaluar la relación riesgo / beneficio en cada caso particular.

Si fuera posible, los pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos mientras reciben tratamiento con ibandronato.

Dolor musculoesquelético: infrecuentemente, en pacientes tratados con bifosfonatos, incluyendo ibandronato en comprimidos, ha habido reportes post-comercialización de dolor severo y ocasionalmente discapacitante de huesos, articulaciones y/o músculos. La mayoría de los casos fueron mujeres postmenopáusicas. El inicio de la sintomatología fue variable entre 1 día y varios meses de iniciado el tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas remitieron con la discontinuación de la droga. En un grupo de pacientes los síntomas reaparecieron al reiniciar el tratamiento con la misma droga o con otro bifosfonato.

Uso en pacientes geriátricos: en estudios clínicos no se observaron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad de ibandronato en adultos jóvenes o ancianos.

Uso en pediatría: no habiéndose estudiado el empleo de ibandronato sódico en niños, el producto se contraindica en la edad pediátrica.

Embarazo: aunque no se dispone de datos sobre el riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos causan daño fetal en animales, y los resultados obtenidos en animales sugieren que la incorporación de bifosfonatos al hueso fetal es mayor que al hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (ej. anomalías esqueléticas), si la mujer queda embarazada después de completar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. El impacto de variables tales como el lapso entre la terminación del tratamiento con bifosfonatos y la concepción, el bifosfonato particular usado, y la vía de administración, no se ha establecido. No habiendo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, el producto debe ser usado

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para la madre y el feto.

Lactancia: se ha detectado un cierto grado de transferencia de ibandronato a la leche de ratas. Se desconoce si el ibandronato se excreta en la leche humana. Considerando los potenciales efectos adversos de los bifosfonatos en los lactantes, la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento se deberá tomar teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

El ibandronato sódico, al igual que otros bifosfonatos, puede causar trastornos del tracto gastrointestinal superior tales como disfagia, esofagitis, y úlcera gástrica o esofágica. Por esta razón, los médicos deben estar atentos a la aparición de signos o síntomas indicativos de una posible lesión esofágica. Asimismo debe informarse a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento y comunicar a su médico en caso de aparición de disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal o aparición o agravamiento de cuadros de acidez.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Aspirina / Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): En un estudio placebo-controlado sobre 2946 pacientes con osteoporosis tratados con ibandronato sódico, 62% estaban siendo tratados simultáneamente con aspirina o AINEs. Entre los consumidores de aspirina / AINEs, la incidencia de efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal superior con la dosis de 2,5 mg diarios de ibandronato fue de 28,9%, similar a la del grupo placebo (30,7%). Del mismo modo, en un estudio de un año de duración sobre 1602 pacientes (39% tratados concomitantemente con aspirina o AINEs) destinado a comparar los esquemas posológicos de ibandronato 2,5 mg diarios y 150 mg mensual, se encontró que la incidencia de efectos adversos a nivel de tracto gastrointestinal superior en pacientes consumidores de aspirina / AINEs fue semejante en ambos grupos de tratamiento (2,5 mg diarios: 21,7%-150 mg una vez al mes: 22,0%).

Calcio / Antiácidos: la administración simultánea de medicamentos con alto contenido de metales polivalentes (calcio, hierro, magnesio, aluminio) incluyendo antiácidos y complejos vitamínico-minerales, puede interferir con la absorción del ibandronato.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y bloqueantes H2: de más de 3500 pacientes enrolados en el estudio de prevención y tratamiento de la osteoporosis con ibandronato, 15% consumían antiulcerosos (principalmente bloqueante H2 e inhibidores de la bomba de protones). En estos pacientes, la incidencia de experiencias adversas a nivel del tracto gastrointestinal superior fue similar en los pacientes tratados con ibandronato y en los tratados con placebo. Del mismo modo, en otro estudio sobre 1600 pacientes (14% tratados concomitantemente con agentes antiulcerosos) comparando los regímenes de tratamiento diario (2,5 mg / día) y mensual (150 mg /mes) con ibandronato, se encontró que la incidencia de efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal superior fue semejante en ambos grupos de tratamiento. Interacciones en las pruebas de Laboratorio:

Si bien no existen estudios específicos con ibandronato, al igual que otros bifosfonatos, puede interferir con los agentes que se emplean en los estudios diagnósticos por imágenes del hueso.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica para el tratamiento de la sobredosificación con ibandronato.

Luego de una sobredosis podría esperarse hipocalcemia, hipofosfatemia y eventos adversos del tracto gastrointestinal superior, tales como malestar estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlcera. Deberá administrarse leche o antiácidos para capturar al ibandronato y reducir su absorción. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito, y el paciente debe permanecer en posición erguida. La diálisis no brinda ningún beneficio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos.

DOCUMENTO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original.

Mantener en lugar seco a no más de 25°C

No dejar al alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN

Blister pack con xxx comprimidos recubiertos.



Fabricado y distribuido por
Laboratorio Pasteur S.A.
I. Serrano 568; Concepción – Chile.
Fono consulta Pasteur: (2) 4383100
www.lpasteur.cl

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**