

Bantuc

Ácido Ibandrónico 150 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:
Ibandronato sódico monohidrato (equivalente a 150 mg de ácido ibandrónico) 168,75 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, povidona, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, propilenglicol, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Bifosfonato. Inhibidor de la resorción ósea osteoclastica (M05BA06).

INDICACIONES:

Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, para incrementar la densidad mineral en el hueso y reducir la incidencia de fracturas vertebrales.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Ibandronato sódico es un aminobifosfonato que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

En mujeres postmenopáusicas el tratamiento con ibandronato disminuye la elevada velocidad de recambio óseo, conduciendo, en promedio, a una ganancia neta de masa ósea.

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

FARMACODINAMIA

En mujeres postmenopáusicas el tratamiento con ibandronato produjo cambios indicativos de resorción ósea dosis-dependientes, incluyendo disminuciones de los marcadores bioquímicos de degradación de 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.

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 resor-

ción y formación ósea. Los marcadores de recambio óseo alcanzaron un nadir de aproximadamente 64% por debajo de los valores basales luego de 6 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. FARMACOCINETICA

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 es no lineal. El tiempo al pico plasmático de ibandronato se alcanza en el rango de 0,5 hs a 2 hs (promedio 1 hora) 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 transcurrirlos 60 minutos desde la toma de ibandronato. **Distribución:** tras la absorción, ibandronato se une rápidamente al hueso o es excretado en la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente es al menos de 90 litros, y un 40-50% de la dosis circulante es removida de la circulación hacia el hueso. **In vitro**, en suero humano, la unión a proteínas fue superior a 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 50-60% 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_{max} dentro de las 3 u 8 hs de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Ésta es seguida por una fase de clearance más lento, a medida que ibandronato se redistribuye a la sangre desde el hueso.

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. **Poblaciones especiales:** **Edad pediátrica:** no se ha estudiado la farmacocinética de ibandronato en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: dado que ibandronato no es meta-

bolizado, la diferencia en la eliminación entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes se relaciona con los cambios progresivos en la función renal relacionados con la edad avanzada.

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 (Cl_{cr}<30 ml/min) la exposición sistémica (ABC_∞) 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dosis 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 cualquier medicación o suplemento nutricional, incluyendo calcio, antiácidos, o vitaminas (véase PRECAUCIONES - *Interacciones medicamentosas*). A fin de 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 (véase PRECAUCIONES).

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 Bantuc, y si la próxima toma está prevista para más allá de 7 días, el comprimido debe tomarse en la mañana del día siguiente a aquél 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 (véase PRECAUCIONES). No se ha determinado la duración óptima del uso de los bifosfonatos. La seguridad y eficacia de ibandronato sódico para el tratamiento de la osteoporosis se basan en los datos de estudios clínicos de 3 años de duración. En todos los pacientes tratados con bifosfonatos debe evaluarse periódicamente la continuidad del tratamiento. En pacientes con bajo riesgo de fractura debe considerarse la interrupción del tratamiento después de 3 a 5 años de uso. Los pacientes que interrumpen el tratamiento deben ser reevaluados periódicamente en busca de un posible riesgo de fractura.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes

con Cl_{cr}≥30 ml/min. No se recomienda el uso de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis.

Paciente de edad avanzada: no se requiere un ajuste de la dosis (véase PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipocalcemia no corregida (véase PRECAUCIONES). Imposibilidad para permanecer parado o sentado de manera erguida durante por lo menos 60 minutos. Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciado esofágico, como la estenosis o acalasia. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Reacciones adversas en el tracto gastrointestinal: ibandronato sódico, al igual que otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar irritación local de la mucosa del tracto digestivo superior tales como esófago de Barrett, disfgia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, o úlceras. En pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos se han reportado reacciones adversas esofágicas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y gastroduodenales, y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y raramente con estenosis o perforación 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 disfgia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición o agravamiento de cuadros de acidez.

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 (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

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

Fracturas atípicas de fémur: se han reportado fracturas femorales subtrocantericas y diafisarias atípicas por traumatismo de baja energía o traumatismo menor durante el tratamiento prolongado con bifosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, desde debajo del trocánter menor hasta por encima de la cresta supracondílea, y de orientación transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. La causalidad de estas fracturas no ha sido establecida, pues también pueden producirse en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.

Estas fracturas ocurren mayormente con traumatismo mínimo o nulo del área afectada; y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico en la ingle o en el muslo, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas frecuentemente son bilaterales, por lo tanto el miembro

opuesto debe ser examinado. Durante el tratamiento con bifosfonatos, el paciente debe reportar cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle, y debe evaluarse la posibilidad de una fractura de fémur incompleta.

En un buen número de los casos de fractura atípica reportados, los pacientes estaban siendo tratados simultáneamente con glucocorticoides.

Se deberá evaluar la relación riesgo / beneficio en cada caso particular y en caso de ser necesario, considerar la interrupción del tratamiento con ibandronato.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos a largo plazo. Los posibles factores de riesgo incluyen: tratamiento con esteroides, quimioterapia, infecciones, traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y que presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído.

PRECAUCIONES:

Hipocalcemia y metabolismo mineral: se han reportado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con ibandronato sódico. Con anterioridad al inicio del tratamiento, verificar la completa remisión de todo disturbio del metabolismo de calcio y minerales, como así también la ausencia de hipocalcemia y de hipovitaminosis D.

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.

Osteonecrosis de mandíbula (OM): 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 postmenopáusicas u otros diagnósticos. Los factores de riesgo de osteonecrosis conocidos incluyen: diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (como quimioterapia, radioterapia, corticoides), y trastornos co-mórbidos (como anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente).

En aquellos pacientes que desarrollen 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 postcomercialización 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 de edad avanzada: en estudios clínicos no se observaron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad de ibandronato en adultos jóvenes o pacientes de edad avanzada.

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 (como 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 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 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.

Interacciones medicamentosas:

Aspirina / antiinflamatorios no esteroideos (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 de ibandronato

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 bloqueantes 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 reacciones adversas 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.

REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de dos años 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. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplemento diario. La incidencia de reacciones adversas serias fue de 4,8% en el grupo ibandronato 2,5 mg diarios, y de 7,1% en el grupo ibandronato 150 mg una vez al mes. El porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas fue de aproximadamente 8,9% en el grupo 2,5 mg y de 7,8% en el grupo 150 mg.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, sin que se haya atribuido una relación causal con la droga:

Cardiovasculares: hipertensión.

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

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

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

Nerviosas: cefalea, mareo.

Piel y anexos: rash⁽¹⁾.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Psiquiátricas: insomnio.

Otras: cuadro símil gripal.

⁽¹⁾Combinación de rash prurítico, rash macular, rash papular, rash generalizado, rash eritematoso, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis medicamentosa, eritema y exantema.

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 reacciones adversas gastrointestinales entre el régimen posológico de 150 mg una vez al mes y el de 2,5 mg diarios.

Reacciones adversas gastrointestinales: la incidencia de reacciones adversas en el grupo de 2,5 mg/día y en el grupo de 150 mg/mes fue: dispepsia (7% vs 6%), diarrea (4% vs 6%) y dolor abdominal (5% vs 8%).

Reacciones adversas musculoesqueléticas: la incidencia de reacciones adversas en el grupo de 2,5 mg/día y en el grupo de 150 mg/mes fue: dolor de espalda (4% vs 5%), artralgia (4% vs 6%) y mialgia (1% vs 2%).

Reacciones adversas oculares: se ha descrito que los bifosfonatos pueden estar asociados con inflamación ocular tal como uveítis y escleritis. En algunos casos las reacciones adversas 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).

Reacciones de fase aguda: la incidencia global de los síntomas de reacciones de fase aguda, durante dos años de estudio, fue: 3% para el grupo 2,5 mg/día y 9% para el grupo 150 mg/mes. El síndrome simil gripal fue 0% para el grupo de 2,5 mg/día y 2% para el grupo de 150 mg/mes.

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.

Reacciones adversas postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga:

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo, asma, exacerbaciones, rash, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis ampollosa.

Hipocalcemia: (véase PRECAUCIONES).

Musculoesquelético: dolor óseo, muscular o articular descripto como severo o incapacitante (véase PRECAUCIONES).

Osteonecrosis de mandíbula: (véase PRECAUCIONES).

Fractura atípica de fémur: (véase ADVERTENCIAS).

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: (véase ADVERTENCIAS).

SOBREDOSIFICACION:

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

Luego de una sobredosis podría esperarse hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas 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 hospi-

tal más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 y 2 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color blanco en una cara con 150 δ y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.933

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Diciembre de 2016.



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000182