

Bantuc Max

Acido Ibandrónico 150 mg

Citrato de Calcio 1500 mg +

Vitamina D₃ 400 UI



Baliarda

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

Comprimidos ranurados

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ibandronato sódico monohidratado 168,75 mg (equivalente a 150 mg de ácido ibandronico).

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

Cada comprimido ranurado contiene:

Citrato de calcio.4 H₂O 1500,0 mg (equivalente a 315 mg de calcio); Vitamina D 400 UI (equivalente a 10 µg de vitamina D₃). Excipientes: DL-alfa-tocoferol, almidón modificado, triglicéridos de cadena media, ascorbato de sodio, sacarosa, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, croscarmelosa sódica, aspartamo, esencia de lima, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiosteoporótico. Los fármacos que componen Bantuc Max desarrollan acciones complementarias tendientes a elevar la densidad mineral ósea: ibandronato sódico, inhibidor de la resorción ósea osteoclástica; citrato de calcio - vitamina D₃, suplemento de calcio y vitamina D₃.

INDICACIONES:

Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

- *Ibandronato sódico*: 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.

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.

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 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.

- *Calcio*: el calcio es un mineral esencial para la integridad funcional de los tejidos nervioso, muscular y óseo. Juega un rol fundamental en el normal funcionamiento cardíaco, renal y respiratorio; en la coagulación sanguínea, y en la permeabilidad capilar y de las membranas celulares. Participa en la regulación de la captación y liberación de hormonas y neurotransmisores. El 99% del calcio está almacenado en el esqueleto y se halla en continuo intercambio con el calcio plasmático, a fin de mantener las funciones metabólicas vitales de este elemento. Ante un desbalance de calcio en el organismo por déficit en la dieta u otras causas, disminuyen los depósitos óseos para suplir los requerimientos orgánicos. Por lo tanto, la normal mineralización ósea depende de la óptima cantidad de calcio total.

El citrato de calcio, en contraposición con otras sales cálcicas, reduce los riesgos de litiasis renal.

- *Vitamina D₃*: la vitamina D₃ (colecalfiferol) es esencial para la absorción y la utilización de calcio y fosfato, y para la calcificación normal del hueso. En el organismo es transformada en calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), su metabolito activo. Calcitriol actúa a través de la unión a receptores específicos en el citoplasma de la mucosa intestinal y la posterior incorporación al núcleo, conduciendo probablemente a la formación de una proteína ligadora de calcio, y como efecto último, a un incremento en la absorción de calcio y fosfato a nivel intestinal. Conjuntamente con la hormona paratiroidea y calcitonina, calcitriol regula la movilización del ión calcio desde el hueso, y la reabsorción de calcio por el túbulo renal distal, contribuyendo a la homeostasis de calcio en el fluido extracelular.

FARMACOCINETICA

- *Ibandronato sódico*:

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 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 h) en mujeres postmenopáusicas en ayunas. La biodisponibilidad oral promedio de ibandronato

(2,5 mg) fue de aproximadamente 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, 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 el 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 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 50-60% 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 horas de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Ésta es seguida por una fase de clearance más lenta, 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 se comprendió en el rango de 37-157 hs.

El clearance total de ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 ml/min. El clearance renal es de 50-60% 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 metabolizado, 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.

- *Calcio*:

Mediante estudios con marcación isotópica de calcio en mujeres

sanas, se ha demostrado que, en ayunas, la absorción fraccional (vía oral/vía endovenosa) de calcio proveniente de citrato de calcio es de 39,2 ± 8,6%.

El mecanismo de transporte activo no ocurre en la parte superior del intestino delgado, por lo tanto, a este nivel, la eficacia de la absorción (cantidad de calcio transportada por unidad de longitud intestinal) es máxima.

La absorción es favorecida por vitamina D, lactosa y proteínas; y entorpecida por fosfatos y oxalatos.

El producto no requiere del medio ácido para su absorción; en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, o tratados con inhibidores de la secreción ácida gástrica, la absorción de calcio a partir de citrato de calcio no se modifica.

El calcio se elimina por vía renal en un 20% aproximadamente (en individuos sanos) y por materia fecal en un 80%, este último principalmente como calcio no absorbido.

La capacidad de citrato de calcio para atenuar la cristalización de sales formadoras de cálculos en orina, no se modifica por la ingesta con alimentos.

- *Vitamina D₃ (colecalfiferol)*:

Colecalciferol es fácilmente absorbible desde el intestino delgado (proximal o distal). Para su transporte se une específicamente a alfa-globulina. Se almacena en los compartimentos de reserva tales como los tejidos adiposos, muscular y hepático.

El metabolismo de colecalfiferol transcurre en dos pasos. El primero, en el hígado, donde es transformado en 25-hidroxicalciferol (calcifediol). 25-hidroxi-vitamina D, ligada a su proteína transportadora, constituye el principal reservorio circulante de vitamina D. Su vida media en la sangre es de aproximadamente 15-40 días. El segundo paso ocurre en el riñón, donde 25-hidroxicalciferol es transformado en 1,25-dihidroxicalciferol, la forma más activa de vitamina D₃, cuya vida media es de 3 a 6 horas, y en 24,25-dihidroxicalciferol que no posee un rol fisiológico determinado. El inicio de la acción hipercalcemiante de calcitriol se produce luego de 2 a 6 hs de la administración oral, y se prolonga durante 3 a 5 días. La degradación de calcitriol se produce en forma parcial en el riñón. La eliminación de la forma no transformada se realiza por vía fecal proveniente de la bilis, y los metabolitos hidrosolubles se eliminan por orina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dosis recomendada: 1 comprimido de ibandronato sódico una vez al mes + 1 comprimido de citrato de calcio + vitamina D₃ por día.

Modo de administración:

- *Comprimidos de ibandronato sódico*:

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 (véase PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas).

Para facilitar la llegada del comprimido al estómago, y de ese modo reducir el potencial de irritación esofágica, el mismo se debe tomar estando de pie, o sentado en posición erguida y con un va-

so 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.

Se deberá administrar en la misma fecha todos los meses. Ante el olvido de la toma mensual, 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.

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 / pacientes de edad avanzada: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. No se recomienda el uso de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis.

- Comprimidos de citrato de calcio + vitamina D:

Administrar el comprimido preferentemente 1 ó 2 horas después de la administración de otros medicamentos o alimentos, y al menos 1 hora después de la ingesta de ibandronato (véase *Interacciones medicamentosas*)

No administrar ambos comprimidos simultáneamente.

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. Embazo. Lactancia. Niños. Hipercalcemia. Hipercalcia. Litiasis cálcica. Calcificaciones tisulares (nefrocalcinosis). Sarcoidosis. Insuficiencia renal severa. Osteodistrofia renal.

ADVERTENCIAS:

Reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal: ibandronato sódico, al igual que otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar irritación local de la mucosa del tracto digestivo superior como esófago de Barrett, disfgia, esofagitis, erosiones o

úlceras esofágicas, raramente con estenosis o perforación esofágica, gastritis, duodenitis o úlcera gástrica, ocasionalmente con sangrado. 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, 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 POSOLOGÍA Y MODO 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.

En caso de insuficiencia renal o tratamientos prolongados es necesario efectuar un control regular de la calcemia y la calciuria. Reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si la calciuria sobrepasa los 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs).

En caso de trastornos de la función renal, se debe evitar un tratamiento prolongado con dosis elevadas de calcio.

Fracturas atípicas del fémur: se han reportado fracturas femorales subtrocanterías y diafisarias atípicas de baja energía o bajo traumatismo 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. Asimismo, 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, 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 se recomienda:

-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.

-Considerar la relación riesgo/beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarrea, síndrome de mala absorción intestinal, antecedentes de litiasis renal, insuficiencia renal crónica.

En pacientes propensos a la formación de cálculos en el tracto urinario, se recomienda aumentar la ingestión de líquidos.

No deberán excederse las dosis indicadas por el médico.

Insuficiencia renal severa: no se recomienda el empleo de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal severa.

Osteonecrosis de mandíbula (OM): en pacientes tratados con ibandronato, al igual que en aquellos tratados con otros bifosfonatos (como alendronato, ácido zoledrónico), 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 postmenopáusia u otros diagnósticos. Los factores de riesgo de osteonecrosis conocidos incluyen: diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (como quimioterapia, radioterapia, corticoides), trastornos comórbidos (como anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente) y administración endovenosa de bifosfonatos.

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 con ibandronato no se observaron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad en adultos jóvenes o de edad avanzada.

Uso en pediatría: no habiéndose estudiado el empleo de ibandro-

nato 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, ibandronato debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para la madre y el feto.

No se han reportado trastornos en el embarazo por la ingesta de calcio y vitamina D en las cantidades recomendadas. No obstante, no existen estudios experimentales o clínicos específicos que demuestren ausencia de riesgo.

Durante el embarazo, la hipercalcemia materna puede estar asociada a una sensibilidad fetal incrementada a los efectos de la vitamina D, con supresión de la función paratiroidea, retardo mental y estenosis aórtica congénita.

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.

Las concentraciones de calcio y vitamina D que alcanzan la leche materna con las dosis habituales son insuficientes para producir efectos adversos en el niño. Algunos niños pueden presentar hipersensibilidad a la vitamina D.

Interacciones medicamentosas:

-Ibandronato sódico:

Aspirina / antiinflamatorios no esteroides (AINEs): en un estudio clínico, placebo controlado sobre 2946 pacientes con osteoporosis tratados con ibandronato sódico, el 62% estaban siendo tratados concomitantemente 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 clínico 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 del 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 medicamen-

tos con alto contenido de metales polivalentes (como calcio, hierro, magnesio, aluminio) incluyendo antiácidos y complejos vitamínicos-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 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.

-Citrato de calcio y vitamina D:

Magnesio: en pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles que reciben preparaciones conteniendo magnesio, la administración concomitante de sales de calcio puede incrementar las concentraciones séricas de magnesio y conducir a hipermagnesemia.

Glicósidos digitálicos: la administración oral de calcio, especialmente si se asocia a vitamina D, puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas, y por ello requiere un estricto control electrocardiográfico y de la calcemia.

Fluoruros, bifosfonatos, fenitoína: la administración simultánea de calcio con estas drogas puede originar complejos que interfieren la absorción intestinal tanto de éstas como de calcio. En caso de tratamiento combinado, se recomienda administrar el producto luego de 1 a 3 horas de la toma de estas drogas.

Tetraciclinas por vía oral: se recomienda retrasar como mínimo 3 horas la administración de calcio (potencial disminución de la absorción de tetraciclinas).

Cellulosa fosfato sódica: las sales de calcio administradas por vía oral pueden reducir la acción antihipercalemiúrica de esta droga.

Bloqueantes de los canales de calcio: las concentraciones séricas de calcio por encima de los valores normales pueden reducir la respuesta a verapamilo, y probablemente de otros medicamentos bloqueantes de los canales de calcio.

Fosfatos: los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos, cuando los niveles séricos de calcio iónico son elevados. Asimismo, la administración de estos compuestos con vitamina D puede favorecer la hiperlofatemia por aumento en la absorción de fosfatos.

Diuréticos tiazídicos: su asociación con dosis altas de calcio puede, debido a una reducción en la excreción renal de calcio, producir hipercalcemia. Se recomienda controlar la calcemia y la calciuria.

Vitamina A: dosis superiores a 25000 UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos del producto.

Suplementos de calcio / vitamina D en altas dosis: en caso de administración suplementaria de calcio / vitamina D en altas dosis es

indispensable un control semanal de la calcemia y de la calciuria.

Corticoides: los corticoides pueden disminuir el efecto de la vitamina D.

Estramustina: la administración simultánea con calcio puede disminuir la absorción digestiva de estramustina. Administrar las sales de calcio distanciadas de estramustina (más de 2 horas).

Hierro por vía oral: la administración simultánea con calcio puede disminuir la absorción digestiva de las sales de hierro. Administrar hierro distanciando de calcio.

Hormonas tiroideas: la administración simultánea de levotiroxina y calcio reduce la absorción de levotiroxina e incrementa los niveles séricos de tirotofinia.

Fluoroquinolonas / glucocorticoides sistémicos: la administración concomitante de calcio con estas drogas puede reducir la absorción de calcio. Asimismo, puede observarse una disminución del efecto de vitamina D durante el tratamiento concomitante con corticoides.

Aluminio: citrato de calcio puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos.

Fenitoína / barbitúricos / primidona: posible disminución del efecto de la vitamina D por inducción de su metabolismo.

Colestiramina, colestipol o aceite mineral: estas medicaciones pueden reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles. En caso de uso concurrente, se recomienda un incremento en la dosis de vitamina D.

Análogos de vitamina D: los análogos de vitamina D en asociación con el producto, pueden generar efectos aditivos e incrementar una potencial toxicidad.

Interacciones nutricionales:

Dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales), oxalato, fosfatos, pueden reducir la absorción de calcio por formación de complejos no absorbibles.

El alcohol, la cafeína y el tabaco pueden reducir la absorción de calcio.

La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino.

Interacciones con 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:

-Ibandronato sódico:

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 4,8% en el grupo ibandronato 2,5 mg diarios, y 7,1% en el grupo ibandronato 150 mg una vez al mes. El porcentaje de pacientes que discontinuó el tra-

tamiento 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 de ibandronato 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 de ibandronato 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 debidas al ibandronato, durante dos años de estudio, fue: 3% para el grupo 2,5 mg/día y 9% para el grupo 150 mg/mes. El síndrome símil 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.

-Citrato de calcio y vitamina D:

Ocasionalmente pueden presentarse trastornos gastrointestinales de carácter leve (como constipación, diarrea, náuseas, flatulencia, intolerancia gástrica).

A las dosis recomendadas, raramente se han descripto hipercalcemia o litiasis renal.

En tratamientos prolongados, dosis de calcio superiores a 2000 - 2500 mg diarios de calcio elemental pueden favorecer la aparición de hipercalcemia y excepcionalmente hipercalcemia.

Altas dosis de vitamina D se han asociado con hipercalcemia.

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).

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

Osteonecrosis de mandíbula: (véase PRECAUCIONES).

Fractura atípica de fémur: (véase PRECAUCIONES).

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: (véase ADVERTENCIAS).

SOBREDOSIFICACION:

-Ibandronato sódico:

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.

-Citrato de calcio y vitamina D:

Sintomatología: la ingesta accidental de grandes dosis de suplementos de calcio puede provocar un síndrome hipercalcémico agudo: poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, constipación.

La ingesta de altas dosis de vitamina D durante períodos prolongados puede dar lugar a una hipercalcemia crónica con calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de tejidos blandos que pueden favorecer la aparición de hipertensión arterial e insuficiencia renal. Estos efectos son de aparición más probable cuando la hipercalcemia se acompaña de hiperfosfatemia.

Tratamiento: interrupción de todo aporte cálcico y de vitamina D, rehidratación, y en función de la severidad de la intoxicación, utilización aislada o en asociación de diuréticos, corticoides, calcitonina, diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital 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 comprimido recubierto de ibandronato sódico y 30 comprimidos ranurados de citrato de calcio + vitamina Ds.

Comprimidos recubiertos de ibandronato sódico:



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



Comprimidos ranurados de citrato de calcio + vitamina Ds:



Comprimidos oblongos, color amarillo claro con puntos verdes, ranurados, codificados en una cara con "Ca" y "D".

CONDICIONES DE CONSERVACION:

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



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Ibandronato sódico: Certificado N° 53.933

Citrato de calcio + vitamina Ds: Certificado N° 48.670

Director Técnico: Alejandro Hermann, 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

7000239