

# INTERSULES IBANDRONATO

Comprimidos Recubiertos  
Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

## Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Ibandronato monosódico monohidrato (equivalente a 150 mg de ácido ibandronico) .....	168.8 mg
Celulosa microcristalina .....	.70 mg
Povidona K 30 .....	.20 mg
Croscarmelosa sódica .....	.10 mg
Esterail fumarato sódico .....	.10 mg
Opadry II HP .....	.10 mg
Talco .....	.5 mg
Lactosa c.s.p. ....	.460 mg

## Acción Terapéutica

Ibandronato sódico es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.  
Código ATC: M05BA06

## Indicaciones

INTERSULES esta indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.

## Farmacodinámica

La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea y el aumento del riesgo de fractura. Mientras que la osteoporosis ocurre tanto en hombres como en mujeres, es más frecuente entre mujeres postmenopáusicas. En la osteoporosis postmenopáusica, la resorción ósea excede la formación ósea, llevando a la pérdida de hueso y al riesgo aumentado de fractura. Luego de la menopausia, el riesgo de fracturas vertebrales y la cadera aumenta.

El tratamiento con 2.5 mg de Ibandronato diario y 150 mg mensuales resultó en disminución de los marcadores bioquímicos del turnover óseo. Después de la discontinuación del tratamiento, hay un retorno a los valores basales pretratamiento de resorción ósea.

### Efecto sobre la fractura vertebral

Ibandronato 2.5 mg diario reduce significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales o el empeoramiento de las fracturas vertebrales existentes.

### Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

El Ibandronato aumentó significativamente la DMO en la columna lumbar y la cadera en relación al tratamiento con placebo. El Ibandronato 150 mg una vez al mes demostró no ser inferior a las dosis de 2.5 mg diario en la DMO de la columna lumbar.

## Mecanismo de Acción

La acción del Ibandronato sobre el tejido óseo está basada en su afinidad por la hidroxiapatita, la cual es parte de la matriz mineral del hueso. El Ibandronato inhibe la actividad osteoclástica y reduce la resorción y el turnover óseo. En las mujeres postmenopáusicas, al reducir el turnover lleva a una ganancia neta en la masa ósea.

## Histología Ósea

El análisis histológico de biopsias óseas mostraron un hueso de calidad normal y sin características de osteomalacia o de defecto de mineralización.

## Farmacocinética

### Absorción

La absorción del Ibandronato oral ocurre en el tracto gastrointestinal superior, las concentraciones plasmáticas aumentan en forma lineal hasta los 50 mg de ingesta oral y en forma no lineal por encima de estas dosis.

Siguiendo la dosis oral, el máximo tiempo observado para las concentraciones de Ibandronato en plasma oscila desde 0.5 a 2 horas en mujeres postmenopáusicas sanas, en ayunas. La biodisponibilidad media oral de 2.5 mg de Ibandronato fue de aproximadamente 0.6% comparada con la dosis intravenosa. La absorción está alterada por la comida y las bebidas (excepto por el agua corriente). No hay reducción significativa de la biodisponibilidad cuando el Ibandronato es tomado al menos 60 minutos antes de las comidas. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) están reducidos cuando la comida y las bebidas son tomadas después de 60 minutos después de la dosis de Ibandronato.

### Distribución

Después de la absorción, el Ibandronato o bien se liga rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos el volumen de distribución es de al menos 90 lts. Y la absorción ósea se estima que es del 40% al 50% de la dosis circulante. La unión a proteínas *in vitro* en suero humano es de aproximadamente 90%.

### Metabolismo

No hay evidencia de que el Ibandronato se metabolice en humanos.

### Eliminación

La porción de Ibandronato que no es absorbido por el tejido óseo es eliminada sin cambios por el riñón (aproximada-

mente 50% a 60% de la dosis absorbida). El Ibandronato no absorbido es eliminado inalterado en heces.

La eliminación plasmática del Ibandronato es multifásica. Su clearance renal y la distribución dentro del hueso cuentan para una declinación de las concentraciones plasmáticas rápida y temprana, alcanzando el 140% de la C<sub>max</sub> dentro de las 3 a 8 horas después de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Esto es seguido por una fase de clearance mas lento mientras el Ibandronato se redistribuye nuevamente en la sangre desde el hueso. La vida media aparente observada para el Ibandronato es en general dependiente de la dosis estudiada y se basa en la sensibilidad del ensayo. La vida aparente observada para los comprimidos de Ibandronato de 150 mg sobre la administración oral en mujeres postmenopáusicas sanas oscila las 37 y 157 horas.

El clearance total de Ibandronato es bajo, con valores promedio en un rango de 84 a 160 ml/min. El clearance renal (alrededor de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) suma alrededor de 50% a 60% del clearance total y esta relacionado con el clearance de creatinina. La diferencia entre total aparente y los clearances renales tienden a reflejar la captación ósea de la droga.

#### **Posología y Modo de Administración**

La dosis recomendada de INTERSULES para el tratamiento de la osteoporosis es un comprimido de 150 mg una vez al mes en la misma fecha cada mes.

Para maximizar la absorción y beneficio clínico, INTERSULES debe ser tomado al menos 60 minutos antes de la primer comida o bebida (diferente al agua) del día o antes de tomar cualquier otra medicación, incluyendo calcio, antiácidos, suplementos o vitaminas.

Para facilitar la llegada al estomago y por lo tanto reducir la potencial irritación esofágica, los comprimidos de INTERSULES deben ser tragados enteros con un vaso lleno de agua de la canilla mientras el paciente esta parado o sentado en posición erecta. Los pacientes no deben acostarse por los siguientes 60 minutos después de tomar.

El agua de canilla es la única bebida que debe ser tomada con INTERSULES. El agua mineral puede tener altas concentraciones de calcio y por lo tanto no debe ser utilizada.

Los pacientes no deben masticar o succionar el comprimido debido a una posible ulceración orofaríngea.

Los comprimidos de 150 mg de INTERSULES deben ser tomados en la misma fecha cada mes.

Los pacientes deberían recibir un suplemento de calcio o vitamina D si la ingesta dietaria es inadecuada.

**Pacientes con Insuficiencia Hepática:** No es necesaria ninguna dosis de ajuste.

**Pacientes con Insuficiencia Renal:** No es necesaria ninguna dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada donde el clearance de creatinina es igual o mayor a 30 ml/min.

No se recomienda INTERSULES para uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min).

**Pacientes Geriátricos:** No se necesita dosis de ajuste en pacientes geriátricos.

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Pediátrica:**

La farmacocinética del Ibandronato no ha sido estudiada en pacientes < 18 años.

##### **Género:**

La biodisponibilidad y la farmacocinética del Ibandronato son similares tanto en hombres como en mujeres.

##### **Geriatría:**

Debido a que no se sabe que el Ibandronato sea metabolizado, la única diferencia en la eliminación del Ibandronato en pacientes añosos vs pacientes más jóvenes se relaciona con los cambios progresivos de la función renal asociado a la edad.

##### **Raza:**

Las diferencias de la farmacocinética relacionadas a las razas no han sido estudiadas.

##### **Insuficiencia Renal:**

El clearance renal de Ibandronato en pacientes con varios grados de insuficiencia renal está relacionado linealmente con el clearance de creatinina (CL<sub>Cr</sub>).

Siguiendo a una dosis simple de 0.5 mg de administración intravenosa de Ibandronato, los pacientes con CL<sub>Cr</sub> de 40 a 70 ml/min tuvieron 55% mas exposición (AUC<sub>inf</sub>) que la exposición observada en sujetos con CL<sub>Cr</sub> >90 ml/min. Los pacientes con CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min tuvieron más del doble de aumento en la exposición comparada a la exposición de los sujetos sanos.

##### **Insuficiencia Hepática:**

En los estudios controlados de Ibandronato con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fueron similares en ambos grupos.

#### **Contraindiciones**

Hipersensibilidad conocida a INTERSULES o a cualquiera de sus componentes.

Hipocalcemia no corregida.

Incapacidad para pararse o sentarse derecho por al menos 60 minutos.

#### **Advertencias**

INTERSULES, como otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis y úlcera esofágica o gástrica.

#### **Precauciones**

##### **Generales**

##### **Metabolismo mineral:**

La hipocalcemia, otras alteraciones del hueso y del metabolismo mineral deberían ser tratados efectivamente antes de comenzar la terapia con INTERSULES. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes.

#### *Efectos del tracto gastrointestinal superior:*

Los bifosfonatos administrados oralmente han sido asociados con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, los pacientes deberían ser advertidos para que presten particular atención y estén capacitados para adecuar las instrucciones de dosis para minimizar el riesgo de estos efectos.

#### *Insuficiencia renal severa:*

INTERSULES no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min).

#### *Osteonecrosis de mandíbula:*

Se ha reportado la osteonecrosis, primordialmente de la mandíbula, en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los casos han sido en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales, pero algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusia u otros diagnósticos. Los factores de riesgos conocidos para la osteonecrosis incluyen un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y los desórdenes comórbidos (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La mayoría de los casos reportados han sido en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos pero algunos han sido en pacientes tratados oralmente.

Para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula (ONM) mientras están en terapia de bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la discontinuación del tratamiento con bifosfonato reduce el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante debería guiar el plan de manejo para cada paciente basado en el riesgo/beneficio del paciente.

#### *Dolor músculo esquelético:*

Se ha reportado dolor severo y ocasionalmente incapacitante de origen óseo, articular, y/o muscular en pacientes que están tomando bifosfonatos aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, tales reportes han sido infrecuentes. Esta categoría de drogas incluye al Ibandronato. La mayoría de los pacientes fueron mujeres postmenopáusicas. El tiempo para la aparición de los síntomas varió desde un día a varios meses después del comienzo de la administración de la droga. La mayoría de los pacientes tuvieron alivios de los síntomas luego de dejarla. En los estudios controlados de Ibandronato con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fue similar en ambos grupos.

#### **Interacciones con Otras Drogas**

##### *Suplementos de calcio / antiácidos:*

Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro) están propensos a interferir con la absorción del Ácido Ibandrónico. INTERSULES debe ser tomado por lo menos 60 minutos antes de cualquier medicación oral que contenga

caciones multivalentes (incluyendo antiácidos, suplementos y vitaminas).

##### *Bloqueadores H2 e Inhibidores de Bomba de Protones:*

La ranitidina produce un aumento aproximado del 20% de su biodisponibilidad. Este grado de incremento no es considerado clínicamente relevante.

En los pacientes usuarios de estas drogas, la incidencia de experiencias adversas del tracto gastrointestinal superior en los pacientes tratados con Ibandronato 150 mg una vez al mes fue similar a la de los pacientes tratados con Ibandronato 2.5 mg una vez al día.

El Ibandronato no está sometido al metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El Ibandronato es eliminado por excreción renal. Basado en un estudio de ratas, el pasaje de secreción del Ibandronato no parece incluir sistemas de transporte ácidos o básicos conocidos involucrados en la excreción de otras drogas.

##### *Tamoxifeno:*

No hay interacción entre 30 mg de Tamoxifeno oral y 2 mg de Ibandronato intravenoso.

##### *Antiinflamatorios No Esteroides (AINE's):*

Entre los usuarios de AINE's, la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con Ibandronato 2.5 mg diarios fue similar a los tratados con un placebo. La incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes que concomitantemente tomaban aspirinas o AINE's fue similar en los pacientes que tomaban Ibandronato 2.5 mg por día y 150 mg una vez al mes. Sin embargo, ya que la aspirina, AINE's y los bifosfonatos están asociados con la irritación gastrointestinal, se debe evitar el uso concomitante de aspirinas o AINE's con INTERSULES.

##### *Interacciones con Test de Laboratorio:*

Los bifosfonatos interfieren con el uso de agentes de imágenes óseas. No se han llevado a cabo estudios específicos con Ibandronato.

##### *Carcinogénesis:*

No hubo hallazgos significativos de tumores relacionados a la droga en ratas machos o hembras. Se observó una incidencia aumentada en relación a la dosis de un adenoma/carcinoma adrenal subcapsular en los ratones hembras, la cual fue estadísticamente significativa a 80 mg/kg/día (220 a 400 veces la exposición humana de la dosis oral diaria recomendada de 2.5 mg y 115 veces la exposición humana a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

##### *Mutagénesis:*

No hay evidencias del potencial mutagénico o clastogénico de Ibandronato en los siguientes ensayos: ensayo *in vitro* de mutagénesis bacterial en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* (Test Ames), ensayo de mutagénesis de células de mamífero en hamster V79 chino, y test de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos, cada uno con y sin activación metabólica. El Ibandronato no fue genotóxico en los teste *in vivo* de micronúcleos de ratón para el daño cromosómico.

### **Disminución de la Fertilidad:**

En las ratas hembras tratadas desde los 14 días previos a aparearse hasta la gestación se observaron disminuciones en la fertilidad, en el cuerpo lúteo y los sitios de implantación, a una dosis oral de 16 mg/kg/día (45 veces la exposición humana a la dosis oral diaria recomendada de 2.5 mg y 13 veces la exposición humana a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación AUC).

### **Embarazo:**

Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. INTERSULES no debería ser usado durante el embarazo y sólo se debería usar si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial de la madre y el feto.

### **Lactancia:**

Se desconoce si INTERSULES es excretado por leche humana.

### **Uso Pediátrico:**

La seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos no se han establecido.

### **Reacciones Adversas**

En los estudios efectuados, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no llevaron a la discontinuación. La incidencia de los eventos adversos serios fue de 20% en el grupo placebo y de 23 % en el grupo de toma diaria de 2.5 mg de Ibandronato. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos fue aproximadamente del 17% tanto en el grupo de diaria de 2.5 mg de Ibandronato como el grupo placebo. No hubo diferencia entre Ibandronato y placebo, siendo la causa más común de abandono, los efectos adversos del sistema digestivo.

### **Dosis Única mensual:**

Comparando Ibandronato 2.5 mg una vez al día con Ibandronato 150 mg una vez al mes en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, los perfiles de seguridad y tolerabilidad totales de los dos regímenes orales fueron similares.

Pacientes con historia previa de enfermedad gastrointestinal, incluyendo pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y pacientes con dispepsia o reflujo gastrointestinal superior con el régimen de 150 mg una vez al mes y el de 2.5 mg diarios.

### **Efectos adversos oculares:**

Los informes en la literatura médica indican que los bifosfonatos pueden estar asociados con la inflamación ocular tal como uveítis y escleritis. En algunos casos, estos eventos no se resuelven hasta que se discontinúa el bifosfonato. No hubo reportes de inflamación ocular en estudios con Ibandronato 2.5 mg diarios. Dos pacientes quienes recibieron Ibandro-

nato 150 mg una vez al mes experimentaron inflamación ocular, uno fue un caso de uveítis y otro de escleritis.

### **Hallazgos de Test de Laboratorio:**

Se ve una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina en los grupos de tratamiento activos comparados con placebo. No hay diferencia comparada con placebo para las anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática o renal, hipocalcemia o hipofosfatemia.

### **Sobredosis**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con INTERSULES. Sin embargo, basados en el conocimiento de esta clase de compuestos, la sobredosis oral puede resultar en hipocalcemia, hipofosfatemia, y eventos adversos del tracto gastrointestinal superior, tales como malestar estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlcera. Deberían darse leche o antiácidos para ligarse a INTERSULES. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debería incluirse a vómitos y el paciente debería permanecer en posición erecta. La diálisis no es beneficiosa.

**"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

**Tel.: (011) 4962-6666/2247**

**Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

**Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063**

**Hospital Nacional "A. Posadas"**

**Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777**

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

**Tel.: (0221) 451-5555"**

**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"**

**Conservar en envase original entre 15 - 30° C**

### **Presentación:**

Envases con 1, 2, 3 y 50 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 54.636

**Director Técnico:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**Elaborado en:** Hipólito Yrigoyen 3771, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Fecha de última revisión:** 21/08/2008

## **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629  
[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)