



# ADROMUX®

## ÁCIDO IBANDRÓNICO 150 mg

Venta bajo receta profesional  
Industria argentina

Comprimidos recubiertos

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:  
Ácido ibandronico (como sal monosódica monohidrato),..... 150,0 mg.  
Excipientes .....

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopéxico y antiosteoporótico.

### CÓDIGO ATC

M05B A 06

### INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Ibandronato produce cambios bioquímicos que indican una inhibición dosis dependiente de la reabsorción ósea y del turnover óseo que se traducen en una disminución de los marcadores bioquímicos de la degradación ósea (tales como desoxipiridinina y telopeptido C del colágeno tipo I) y en promedio, en una ganancia de la masa ósea, cuando se indica en una dosis diaria de 2,5 mg o 5 mg o en una dosis mensual de 100 mg a 150 mg en mujeres posmenopáusicas. Con la interrupción del tratamiento, los parámetros de resorción ósea aumentan nuevamente a los valores previos al inicio del mismo.

El tratamiento con 2,5 mg diarios redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar en comparación con el placebo cuando se coadministró calcio y vitamina D. El tratamiento con Ibandronato 150 mg mensual produjo aumento de la DMO de la columna lumbar y de cadera en comparación con el grupo placebo y no resultó inferior al tratamiento diario con 2,5 mg.

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción:

La absorción del Ibandronato se produce en el tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas aumentan en manera lineal hasta una dosis oral de 50 mg y en forma no lineal en dosis superiores a 50 mg. El pico máximo de concentración se obtiene entre las 0,5 hs. y las 2 hs. (mediana: 1 hora) en mujeres posmenopáusicas sanas y en ayunas después de una dosis oral.

La biodisponibilidad oral es reducida en un 90% cuando Ibandronato es administrado concomitantemente con un desayuno estándar en comparación con su administración en ayunas. No se ha demostrado disminución de la biodisponibilidad oral de Ibandronato cuando éste es tomado al menos 60 minutos antes del desayuno. En consecuencia, la ingesta de alimentos y bebidas (excepto agua de la canilla) antes de los 60 minutos de la toma de Ibandronato, reduce su biodisponibilidad y el efecto sobre la densidad mineral ósea.

#### Distribución:

Después de la absorción, Ibandronato se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos el volumen de distribución es de al menos 90 litros y el porcentaje de la dosis circulante removida de la circulación por el tejido óseo es de alrededor de 40% a 50%. La unión *in vitro* a proteínas de suero humano es del 99,5% al 90,9% en un rango de concentraciones de 2 a 10 ng/ml y del 85,7% en un rango de concentración de 0,5 a 10 ng/ml.

#### Metabolismo:

No hay evidencias de que Ibandronato sea metabolizado en humanos.

#### Eliminación:

La porción de Ibandronato no absorbido por el hueso, se elimina sin modificaciones por vía renal (aproximadamente el 50 al 60 % de la dosis total absorbida). La porción no absorbida a nivel del tracto gastrointestinal se elimina sin modificaciones en las heces.

La eliminación plasmática de Ibandronato es multifásica. Su clearance renal y su distribución en hueso se reflejan en una rápida y temprana disminución de las concentraciones plasmáticas, las cuales alcanzan el 10 % del pico de concentración plasmático (C<sub>max</sub>) a las 8 horas después de la administración oral. Esta etapa es seguida por una redistribución de Ibandronato a la sangre desde el hueso. La vida media de eliminación terminal aparente para la dosis oral de 150 mg en mujeres posmenopáusicas oscila entre las 37 y las 157 horas.

El clearance total de Ibandronato oscila entre 84 y 160 ml/minuto y el clearance renal representa un 50 a 60 % de este clearance total y se relaciona con el clearance de creatinina. La diferencia entre el clearance total y el renal probablemente reflejan la captación ósea de Ibandronato.

#### Poblaciones especiales:

##### Pediatrícos:

La farmacocinética de Ibandronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad.

### Lactancia

Se desconoce si Ibandronato se excreta a través de la leche materna humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandronico en la leche después de su administración intravenosa.

Se desaconseja el uso de ácido ibandronico durante la lactancia. No se ha establecido la eficacia o seguridad en niños.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia o seguridad en niños.

### REACCIONES ADVERSAS

En los estudios efectuados, con 2,5 mg de Ibandronato oral diario, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no llevaron a la discontinuación del tratamiento. La incidencia de los eventos adversos serios fue de 20% en el grupo placebo y 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 toma diaria oral de 2,5 mg de Ibandronato como en 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 posmenopáusica, 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 controlado por medicación no presentaron diferencias en los eventos adversos del tracto 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 Ibandronato 150 mg una vez al mes experimentaron inflamación ocular, uno fue un caso de uveítis y otro escleritis.

### Generales

Se han registrado síntomas similares a los de la gripe, generalmente de intensidad leve a moderada y asociados a la primera dosis.

### Hallazgos de Laboratorio

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

Los informes de literatura médica indican que los bifosfonatos pueden estar asociados con la inflamación ocular.

### SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Puede producirse dispepsia, esofagitis, gastritis, hipocalcemia, hipofosfatemia, úlcera gastroesofágica, malestar estomacal.

No hay un antídoto específico, el tratamiento es sintomático y de apoyo. Se deberían suministrar leche o antiácidos para interactuar y fijar a Ibandronato.

Debido al riesgo de irritación esofágica, el vómito no ha de ser inducido, y el paciente debe continuar en posición completamente erguida.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel. 1722.

### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 comprimido recubierto .

Mantener a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Al Cuidado de la Vida

# Gador

Elaborado por Gadador S.A., Bs. As, Argentina  
Laboratorio Gadador S.A.- N° 259  
La Paz 2257 – Montevideo  
Tel: 2401 6444 – Fax: 2401 1851  
D.T. Quim. Farm. Christian Diaz  
Reg. M.S.P. N° 42303 Ley 15443

132171-002

ABIERTO 24 X 19 CMS - FLEGADO 3 X 19 CMS -  
PARA ESTUCHAR OTRA  
TINTA PANTONE REFLEX BLUE C  
Obracóg.

### Geriátricos:

No hay diferencias entre pacientes geriátricos y adultos salvo alteraciones de la función renal.

### Sexo:

La farmacocinética y la biodisponibilidad son similares en hombres y mujeres..

### Razas:

No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas entre las distintas razas.

### Insuficiencia renal:

La eliminación renal del Ibandronato en pacientes con insuficiencia renal se encuentra proporcionalmente relacionada con el clearance de creatinina (CL<sub>cr</sub>).

Aquellos pacientes con CL<sub>cr</sub> <30 ml/min, tuvieron más del doble de incremento en la exposición a Ibandronato (AUC extrapolada a infinito) con respecto a sujetos sanos.

### Insuficiencia hepática:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la farmacocinética de Ibandronato en pacientes con insuficiencia hepática ya que Ibandronato no se metaboliza en el hígado humano.

### POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología para el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica es de 1 comprimido de 150 mg por mes.

Para maximizar la absorción y el beneficio Ibandronato debe ser tomado al menos 60 minutos antes de la primera 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 estómago y por lo tanto reducir la potencial irritación esofágica, los comprimidos deben ser tragados enteros con un vaso lleno de agua de la canilla mientras el paciente está parado o sentado en posición erecta. Los pacientes no deben acostarse por los siguientes 60 minutos después de tomar Ibandronato.

- El agua de la canilla es la única bebida que debe ser tomada con Ibandronato .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.

- El comprimido de 150 mg de Ibandronato debe ser tomado en la misma fecha cada mes.

- El médico debería indicar al paciente que, en caso de olvido de una toma, podrá hacerlo a la mañana siguiente del día correspondiente.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes

- Hipocalcemia

- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia.

- Imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.

Ibandronato igual que otros bifosfonatos administrados oralmente puede llegar a causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior tales como disfgia, esofagitis y úlceras de esófago o gástrica.

### ADVERTENCIAS

Ibandronato igual que otros bifosfonatos administrados oralmente puede llegar a causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior tales como disfgia, esofagitis y úlceras de esófago o gástrica.

### PRECAUCIONES

#### Generales

Una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante para todos los pacientes.

#### Metabolismo mineral

La hipocalcemia y otros disturbios óseos y del metabolismo óseo deberían contar con un tratamiento efectivo antes de comenzar la terapia con Ibandronato.

#### Trastornos gastrointestinales

Los bifosfonatos orales en general han sido asociados a esofagitis, disfgia y úlceras de esófago o gástricas.

Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurren síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez.

#### Insuficiencia renal

No debe indicarse en pacientes con daño renal severo (Clearance de creatinina <30 ml/min.)

#### Osteonecrosis de mandíbula

La osteonecrosis, principalmente en la mandíbula, se ha producido en pacientes tratados con bifosfonatos por vía intravenosa y en la mayoría de los casos se trataba de pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos, aunque algunos ocurrieron en pacientes tratados por vía oral, con osteoporosis posmenopáusica o con otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la osteonecrosis incluyen diagnóstico de cáncer, terapias asociadas al cáncer ( por ejemplo: corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y desórdenes co-mórbidos (por ejemplo anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad dental previa).

Para aquellos pacientes que pudieran desarrollar osteonecrosis de la mandíbula mientras se encuentran bajo terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. No se dispone de datos que sugieran que la discontinuación del tratamiento reduzca el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El médico/odontólogo deberían orientar a cada paciente de acuerdo al balance riesgo/beneficio.

#### Dolor músculo-esquelético

Se ha reportado dolor severo y ocasionalmente discapacitante de origen óseo, articular, y/o muscular en pacientes que están recibiendo bifosfonatos aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes y en la mayoría de los casos estos desaparecieron con la supresión del tratamiento. Esta categoría de drogas incluye a Ibandronato. La mayoría de los pacientes fueron mujeres posmenopáusicas. El tiempo para la aparición de los síntomas varió desde un día a varios meses después del comienzo de la administración de la droga. En estudios clínicos controlados de Ibandronato con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fue similar en ambos grupos.

### Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

Fracturas atípicas de fémur. Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación. Durante el tratamiento con bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

### INTERACCIONES

#### Interacciones con otras drogas

Ibandronato no inhibe el sistema hepático del citocromo P450 ni parece competir con el sistema de transporte de drogas a nivel renal.

Las combinaciones que contienen cualquiera de las siguientes medicaciones pueden interactuar con Ibandronato:

- Antiácidos, suplementos de calcio, o productos conteniendo cationes multivalentes, tales como aluminio, hierro, magnesio o vitaminas pueden interferir con la absorción de Ibandronato y por ello deben ser tomados, por lo menos, 60 minutos después de la administración oral de Ibandronato.

- Aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides (AINES) pueden producir irritación gastrointestinal, por lo cual deben tomarse precauciones en caso de requerirse la toma simultánea de Ibandronato.

- Antagonistas de receptores de histamina H<sub>2</sub>/ Inhibidores de la bomba de protones: en estudios clínicos de interacción farmacocinética con Ibandronato y ranitidina en voluntarios sanos se demostró un aumento de la absorción oral de Ibandronato en un 20 %, el cual no es considerado clínicamente relevante.

Entre pacientes que recibieron Ibandronato, la incidencia de eventos adversos en el tracto digestivo superior fue similar entre los que requerían bloqueantes de histamina tipo H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones.

#### Interacciones con valores de laboratorio:

- Agentes para obtener imágenes óseas: es conocido que los bifosfonatos interfieren con estos agentes.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis y Toxicidad reproductiva:

##### Carcinogénesis

No se detectó aumento significativo en la incidencia de tumores en ratas macho y hembra en un estudio de carcinogénesis de 104 semanas cuando se administraron dosis orales (sonda gástrica) que produjeron una exposición acumulada de 3,5 a 2 veces superior a la exposición humana con la dosis de 150 mg mensual ni en ratones de ambos sexos en un estudio de carcinogénesis de 78 semanas con administración de dosis orales (sonda gástrica) con exposición acumulada equivalente a 135-20 veces la exposición humana a la dosis de 150 mg mensual. En un estudio de carcinogénesis en ratones de ambos sexos de 90 semanas de duración con dosis orales (agua de bebida) acumuladas entre 70 a 115 veces respecto a la dosis humana recomendada de 150 mg mensual, se observó una incidencia aumentada dosis-dependiente de adenoma/carcinoma adrenal subcapsular en ratones hembras, estadísticamente significativa con la dosis de 80 mg/kg/día (220 a 400 veces superior en relación a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, considerando AUC), desconociéndose la relevancia clínica de tal hallazgo.

##### Mutagénesis

No se detectaron evidencias de genotoxicidad con Ibandronato en pruebas de mutagénesis *in vitro* con células bacterianas (ensayo de Ames) ni con células de mamíferos (células V79 de hámster chino y linfocitos periféricos humanos), con o sin activación metabólica. No se detectó daño cromosómico en la prueba *in vivo* de detección de micronúcleos en ratón.

##### Toxicidad reproductiva

No se observaron signos de teratogénesis ni toxicidad fetal en ratas y conejos tratados con Ibandronato por vía oral ni efectos sobre la primera generación de descendientes.

La toxicidad reproductiva observada en animales de experimentación fue similar a la de otros bifosfonatos e incluyó interferencia con el parto natural y afectación de fertilidad. En ratas hembra que recibieron dosis orales de 16 mg/kg/día (equivalente a 13 veces la exposición humana con la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basada en comparación de AUC) desde 14 días antes del apareamiento y durante la gestación se observó disminución de la fertilidad, del número de cuerpos lúteos y sitios de implantación.

##### Embarazo

Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde donde se liberan gradualmente por períodos de semanas a años. El alcance de la incorporación del bifosfonato en el hueso adulto, y por consiguiente, la cantidad disponible para la liberación nuevamente en la circulación sistémica, se encuentra directamente relacionada con la dosis total y la duración del uso de los bifosfonatos. A pesar de que no existe información sobre el riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos sí causan daño fetal en los animales, y esta información sugiere que la captación de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por consiguiente, existe un riesgo teórico de daño fetal (en el esqueleto y otras anomalías) si una mujer se embaraza luego de completar un ciclo de tratamiento con bifosfonato. El impacto de variables tales como el tiempo entre terminar con el tratamiento de bifosfonato hasta la concepción, el bifosfonato en particular utilizado, y la ruta de administración (intravenosa versus oral) sobre este riesgo aún no ha sido establecida. Ibandronato debe ser usado durante el embarazo solamente si el potencial beneficio es justificado para la madre y el feto.

No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico por las mujeres embarazadas. Los estudios con ratas han revelado cierta toxicidad sobre la función reproductora. Se desconoce el posible riesgo para la especie humana. No se debe utilizar ácido ibandronico durante el embarazo.