

Femorel®

IBANDRONATO SÓDICO

Ácido Ibandrónico 150 mg (Como Ibandronato monosódico monohidrato)

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: Ácido Ibandrónico 150 mg (como Ibandronato Monosódico Monohidrato). Excipientes: celulosa microcristalina silificada; croscarmelosa sódica; talco; aceite vegetal hidrogenado; estearil fumarato de sodio. Cubierta: Opadry II 85F28751.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Femorel® (Ibandronato Sódico) inhibe la reabsorción ósea por osteoclastos. Código ATC: M05BA06

INDICACIONES:

Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

DESCRIPCIÓN:

Femorel® actúa por su afinidad con la hidroxiapatita, la cual es parte de la matriz mineral del hueso. El Ibandronato inhibe la actividad osteoclastica y reduce la reabsorción y el turnover óseo. Al reducir el turnover, se produce un incremento de la masa ósea en las mujeres postmenopáusicas. Los bifosfonatos son tomados por los osteoclastos durante el proceso de reabsorción ósea. Dentro de los osteoclastos, inhiben la farnesil difosfato sintetasa y esto produce una inhibición de la acción de los osteoclastos y finalmente apoptosis de los mismos. Ello detiene el turnover del hueso lo que permite su remodelación y su mineralización secundaria. Esto aumenta la masa ósea, la cual incrementa la fuerza del hueso y disminuye la posibilidad de fractura.

El nitrógeno terciario en la posición R₂ de la molécula, da al Ibandronato mayor potencia anti-reabsorción que otros bifosfonatos. Esto es importante clínicamente pues permite utilizar dosis menores y en intervalos más distantes manteniendo la eficacia.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Femorel® es una sal monosódica [Ibandronato Sódico 3(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-ácido difosfónico, cuya fórmula molecular es C₂₀H₂₂NO₇P₂Na]. Es un potente bifosfonato que contiene nitrógeno. Fue desarrollado para ser administrado en forma intermitente a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

FARMACODINAMIA:

La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea que incrementa el riesgo de fractura. Tanto hombres como mujeres pueden tener osteoporosis, pero ésta es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas. En la osteoporosis posmenopáusica, la reabsorción ósea excede la formación ósea. Esa pérdida de densidad ósea aumenta el riesgo de fractura, en especial, en las vértebras y en la cadera.

Estudios efectuados en animales sugieren que la eficacia de la droga está determinada más por las dosis acumuladas que por la frecuencia de su administración.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

El tratamiento con Ibandronato (una dosis de 150 mg mensual) durante un año produjo un aumento mayor en la densidad mineral ósea (DMO) en las vértebras lumbares y en la cadera cuando se lo compara con un tratamiento diario con 2,5 mg.

Otro estudio comparó, en mujeres con osteoporosis, el efecto de un tratamiento con Ibandronato diario, con intervalos mayores de 2 meses o con placebo durante tres años y comprobó que ambos tratamientos con Ibandronato disminuyen el riesgo de nuevas fracturas vertebrales e incrementan la DMO en las vértebras lumbares y en la cadera. Estos tratamientos produjeron una caída del nivel sérico del telopeptido C (CTX), un marcador bioquímico de la reabsorción ósea.

Un estudio prospectivo de 6 meses de duración, multicéntrico, de dos secuencias cruzadas, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis comprobó que éstas preferían una ingesta mensual de Ibandronato y no una dosis semanal de alendronato.

Un estudio denominado MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In LadiEs), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en no menos de 1.602 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis mostró que: La dosis mensual fue por lo menos equivalente, a la toma diaria respecto al aumento en la DMO luego de un año, en las vértebras lumbares y otros sitios del esqueleto. El aumento medio desde el nivel pretratamiento (basal) en la DMO de las vértebras lumbares fue de 4,9 % en el grupo tratado mensualmente y 3,9 % en el grupo tratado diariamente (p=0,002). El grupo tratado una vez al mes tiene también un aumento consistente en la DMO en otros sitios del esqueleto cuando se lo compara al obtenido con el tratamiento diario.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

La absorción del Ibandronato por vía oral ocurre en el tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas aumentan en forma dosis dependiente. En mujeres postmenopáusicas sanas, en ayunas, las concentraciones de Ibandronato luego de su ingesta alcanzan su pico máximo en plasma entre las 0,5 a 2 horas.

La absorción es muy reducida por la comida y las bebidas (excepto agua corriente). No hay reducción significativa de la biodisponibilidad cuando el Ibandronato es tomado al menos 60 minutos antes de las comidas. Luego de su absorción, el Ibandronato es rápidamente removido de la sangre lo que asegura tolerancia. Dentro de las primeras 3-8 horas de su administración la concentración baja un 10% de su máximo.

Una dosis diaria de Ibandronato durante 12 meses mostró una acumulación 1,5 a 2 veces mayor en plasma. Por el contrario la administración mensual no se asoció con una acumulación detectable. La administración mensual permite que la droga se elimine del plasma antes que se administre la dosis posterior.

Distribución

Después de la absorción, el Ibandronato se liga rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, la absorción ósea se estima que es del 40 % al 50 % de la cantidad circulante, mientras que solamente menos del 2 % de la dosis administrada se une a otros tejidos.

Metabolismo

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

Eliminación

La porción de Ibandronato que no actúa en el tejido óseo es eliminada sin cambios por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). El Ibandronato no absorbido en el tracto gastrointestinal es eliminado inalterado en las heces.

La eliminación plasmática del Ibandronato es multifásica. Su clearance renal y su distribución dentro del hueso suman su participación en el primer período de caída de la concentración plasmática, alcanzando el 10% de la C_{max} dentro de las 3 a 8 horas después de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Esto es seguido por una fase de clearance más lento, cuando el Ibandronato se redistribuye nuevamente en la sangre desde el hueso. La vida media observada para el Ibandronato es dependiente de la dosis estudiada y la sensibilidad de ensayo. La vida media aparente observada en la administración oral de comprimidos de Ibandronato 150 mg, en mujeres postmenopáusicas sanas, oscila entre las 37 y las 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) es de alrededor de 50% a 60% del clearance total y está relacionado con el clearance de creatinina. La diferencia entre el clearance total y renal tiende a reflejar la captación ósea de la droga.

Toxicidad

Estudios preclínicos dieron como resultado que una dosis de hasta 300 mg/día, dada en intervalos prolongados, es tolerada en humanos sin efectos adverso sistémicos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

- Para maximizar la absorción y el beneficio clínico, Femorel® debe ser tomado por lo menos 60 minutos antes de la primer comida o bebida del día (se permite la ingesta de agua) y antes de tomar cualquier otra medicación, incluyendo calcio, antiácidos, suplementos o vitaminas.

- Para facilitar la llegada al estómago y reducir la potencial irritación esofágica, el comprimido de Femorel® debe ser tragado entero junto con un vaso lleno de agua de la canilla (alrededor de 200 ml). Los pacientes deberán permanecer parados o sentados, en posición erecta, no deben acostarse, en los siguientes 60 minutos después de tomar Femorel®.

- El agua de la canilla es la única bebida que debe ser tomada con Femorel®. El agua mineral puede tener altas concentraciones de calcio, por lo que no debe ser utilizada.

- Los pacientes no deben masticar o chupar el comprimido debido a que se podría producir una ulceración orofaríngea.

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario modificar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, donde el clearance de creatinina sea igual o mayor a 30 ml/min.

No se recomienda Femorel® en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

Pacientes geriátricos:

Se utilizan las mismas dosis que en adultos.

POBLACIONES ESPECIALES:

Pediatría:

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

Geriatría:

Debido a que no se encontraron evidencias 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 asociados a la edad.

Insuficiencia renal:

El clearance renal de Ibandronato, en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, está relacionado linealmente con el clearance de creatinina (CLcr).

Después de una dosis única de Ibandronato 0,5 mg por vía endovenosa, los pacientes con CLcr de 40 a 70 ml/min tuvieron 55% más exposición (AUC_{inf}) que la observada en sujetos con CLcr mayor a 90 ml/min. Los pacientes con CLcr menor de 30 ml/min tuvieron más del doble de aumento de la exposición comparado con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática:

No se han llevado a cabo estudios de la farmacocinética de Ibandronato en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el Ibandronato no es metabolizado en el hígado humano.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a Femorel® o a cualquiera de sus excipientes.

- Hipocalcemia no corregida.

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

ADVERTENCIAS:

Femorel®, a igual que otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar alteraciones en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfgia, esofagitis y úlcera esofágica o gástrica.

PRECAUCIONES:

Metabolismo mineral:

La hipocalcemia, otras alteraciones óseas o del metabolismo mineral, deberían ser tratadas antes de comenzar con Femorel®. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes con osteoporosis.

Efectos del tracto gastrointestinal superior:

Los bifosfonatos administrados oralmente han sido asociados con disfgia, esofagitis y úlceras

Femorel®

IBANDRONATO SÓDICO

esofágicas o gástricas. Los pacientes deberían ser advertidos para que presten particular atención a estos síntomas y consulten a su médico de inmediato ante la presencia de algunos de ellos.

Insuficiencia renal severa:

No se recomienda el uso de Femorel® en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

Osteonecrosis de mandíbula (ONM):

Se ha descrito osteonecrosis, primordialmente en 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 posmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos, asociados a la osteonecrosis, incluyen cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y desórdenes comórbidos (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La mayoría de los casos comunicados han sido en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos pero algunos han sido en pacientes tratados oralmente.

En los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula mientras están siendo tratados con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. No hay datos disponibles que sugieran que la discontinuación del tratamiento con bifosfonato reduce el riesgo de ONM en los pacientes que requieran procedimientos dentales. El médico tratante deberá evaluar el riesgo / beneficio en cada paciente.

Dolor músculo esquelético:

Se han informado casos aislados de dolor severo y ocasionalmente incapacitante de origen óseo, articular y/o muscular en pacientes que están tomando bifosfonatos para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis. La mayoría de los casos se describieron en mujeres postmenopáusicas. 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 que interrumpieron el tratamiento lograron disminuir la intensidad de los síntomas. En estudios que compararon 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) pueden interferir con la absorción de Femorel®. Este debe ser tomado por lo menos 60 minutos antes de cualquier otra medicación oral, que contenga cationes multivalentes (incluyendo antiácidos, suplementos minerales y vitaminas).

Bloqueadores H₂ e inhibidores de bomba de protones:

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

En los pacientes tratados con esta droga, la incidencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior, fue similar tanto cuando se utilizó Ibandronato 150 mg una vez al mes o Ibandronato 2,5 mg una vez al día.

El Ibandronato no se metaboliza en el hígado y no inhibe el citocromo P₄₅₀ del hígado.

El Ibandronato es eliminado por excreción renal. Basado en un estudio en ratas, el pasaje de secreción del Ibandronato no parece incluir sistemas de transporte ácidos o básicos conocidos e involucrados en la excreción de otras drogas.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE's):

Entre los usuarios de AINE's, la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior fue similar en pacientes tratados con Ibandronato 2,5 mg diarios o con placebo. La incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes que concomitantemente tomaban aspirina 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, los AINE's y los bifosfonatos pueden producir irritación gastrointestinal, es conveniente evitar el uso concomitante de aspirina o AINE's con Femorel®.

Embarazo:

Embarazo Categoría C

Femorel® 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 Femorel® es excretado en leche humana.

REACCIONES ADVERSAS:

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 tolerancia en los dos regímenes orales fueron similares.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados y no necesitaron suspender el tratamiento.

En los 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 se encontró diferencia en el número de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior entre el régimen de 150 mg una vez al mes y el de 2,5 mg diarios.

Efectos adversos oculares:

Informes publicados sobre el efecto de los bifosfonatos demuestran que éstos pueden estar asociados con la inflamación ocular (uveítis y esclerítis). En algunos casos, estos eventos no se resuelven hasta que se discontinúa el bifosfonato. Dos pacientes que recibieron Ibandronato 150 mg una vez al mes experimentaron inflamación ocular, uno fue un caso de uveítis y otro de esclerítis.

Hallazgos en análisis clínicos:

No se describieron cambios en los valores estudiados luego de un tratamiento de un año con Ibandronato 150 mg.

SOBREDOSIS:

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Femorel®. 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. Debería administrarse leche o antiácidos para que éstos se ligan al Femorel®.

Debido al riesgo de irritación esofágica, no debiera inducirse un vómito y el paciente debería permanecer en posición erecta. La diálisis no produce ningún beneficio.

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

Hospital de "Pediatria Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

PRESENTACIONES:

Femorel® 150 mg Comprimido recubierto x 1

Femorel® 150 mg Comprimidos recubiertos x 3

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C), en envase perfectamente cerrado.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.661.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.,

Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando G. Tonegozzo, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: mayo 2006

502837-00

21-cs-g

ELEA