

# MODIFICAL® DUO

## IBANDRONATO

## CARBONATO DE CALCIO

## VITAMINA D<sub>3</sub>

COMPRESIDOS RECUBIERTOS - COMPRESIDOS MASTICABLES

Venta bajo receta

Industria Argentina

### FORMULAS

Cada comprimido recubierto de ibandronato contiene:  
Ibandronato monosódico monohidrato..... 168,75 mg  
(equivalente a 150 mg de ácido ibandronico)  
Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona,  
lactosa, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y  
laca aluminica amarillo de quinolina..... c.s.

Cada comprimido masticable de calcio y vitamina D<sub>3</sub> contiene:  
Carbonato de calcio..... 1.260 mg  
Vitamina D<sub>3</sub>..... 400 U.I.  
Manitol, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal,  
povidona, sorbitol, aspartamo, butilhidroxitolueno,  
butilhidroxianisol, esencia de naranja, amarillo ocazo  
y estearato de magnesio..... c.s.

### ACCION TERAPEUTICA

MODIFICAL® DUO contiene comprimidos recubiertos de ibandronato sódico, bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos y comprimidos masticables que aportan calcio (como carbonato de calcio) y vitamina D (como vitamina D<sub>3</sub>).  
Código ATC: M05BB.

### INDICACIONES

MODIFICAL® DUO está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Mecanismo de acción

La acción del MODIFICAL® DUO sobre el tejido óseo está basada en su afinidad por la hidroxapatita, la cual es parte de la matriz mineral del hueso. El ibandronato inhibe la actividad osteoclástica y reduce la resorción y el recambio óseo. En las mujeres postmenopáusicas, reducir el recambio óseo lleva a una ganancia neta de masa ósea. Los comprimidos de calcio y vitamina D<sub>3</sub> proveen el suplemento necesario para corregir posibles deficiencias. La asociación de calcio y vitamina D<sub>3</sub>, por otra parte, ha mostrado reducir el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas.

#### Farmacodinamia

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 en las mujeres postmenopáusicas. En la osteoporosis menopáusica, 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 de cadera aumenta.

El tratamiento con 150 mg de ibandronato mensual resultó en la disminución de los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Después de la discontinuación del tratamiento, hay un retorno a los valores basales de resorción ósea.

#### Efecto sobre las fracturas vertebrales:

Con dosis de ibandronato de 2,5 mg diarios se redujo 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 la dosis de 2,5 mg diarios en cuanto al aumento de la DMO de columna lumbar.

#### Histología ósea:

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

El calcio es esencial para la integridad del sistema esquelético, nervioso y muscular.

El colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) debe ser activado metabólicamente a 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el hígado y los riñones para ser completamente activo sobre los tejidos blanco. La vitamina D, en forma conjunta con la parathormona (PTH) y la calcitonina, regula la homeostasis del calcio. La forma activa de la vitamina D<sub>3</sub> estimula el transporte intestinal de calcio y fósforo; en el hueso, en conjunción con la parathormona, favorece la reabsorción de calcio y en el riñón, estimula la reabsorción tubular de este elemento y de los fosfatos. La acción de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio y del fósforo es similar a la de la PTH, estando también involucrada en el metabolismo del magnesio.

#### Farmacocinética

##### Absorción

La absorción del ibandronato administrado por vía 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 esta dosis.

Luego de una dosis oral, el tiempo observado hasta alcanzar las concentraciones máximas de ibandronato en plasma oscila entre 0,5 y 2 horas en mujeres postmenopáusicas sanas, en ayunas. La biodisponibilidad oral media de 2,5 mg de ibandronato fue de aproximadamente 0,6 % comparada con la dosis intravenosa. La absorción se ve 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 DMO, se reducen cuando la comida o las bebidas son tomadas menos de 60 minutos después de la dosis de ibandronato.

##### Distribución

Después de la absorción, el ibandronato o bien se una rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución es de al menos 90 L 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 (aproximadamente 50 a 60 % de la dosis absorbida). El ibandronato no absorbido es eliminado inalterado en heces.

La eliminación plasmática del ibandronato es multifásica. Su depuración renal y la distribución dentro del hueso influyen en la declinación rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10 % de la concentración plasmática máxima dentro de las 3 a 8 horas después de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Esto es seguido por una fase de depuración más lenta mientras el ibandronato se redistribuye nuevamente a la sangre desde el hueso. La vida media aparente observada para el ibandronato es en general dependiente de la dosis y de la sensibilidad del ensayo. La vida media aparente observada para los comprimidos de ibandronato de 150 mg administrados por vía oral a mujeres postmenopáusicas sanas oscila entre las 37 y las 157 horas.

La depuración total de ibandronato es baja, con valores promedio en un rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (alrededor de 60 mL/min en mujeres

postmenopáusicas sanas) da cuenta de alrededor de 50 a 60 % de la depuración total y está relacionada con el clearance de creatinina. Se considera que la diferencia entre la depuración total aparente y la depuración renal refleja la captación ósea de la droga.

El calcio administrado oralmente se absorbe en el intestino delgado por transporte activo y difusión pasiva, en una proporción del 20 al 30 %. El grado de absorción depende de la presencia de metabolitos de la vitamina D, del pH del lumen y de factores dietarios tales como la unión del calcio a fibras o fitatos. El carbonato de calcio se convierte en cloruro de calcio por acción del ácido clorhídrico del estómago. En pacientes con acorhidria o hipoclorhidria la absorción del carbonato de calcio puede estar reducida.

La excreción del calcio ingerido se realiza en un 20 % por vía renal (dependiendo del grado de absorción) y en un 80 % por vía fecal (fundamentalmente calcio no absorbido).

La vitamina D se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, requiriendo para su absorción la presencia de bilis. Circula unida a una  $\alpha$ -globulina específica y se almacena en el tejido adiposo y muscular por largo tiempo. Su excreción es principalmente a través de la bilis y las heces.

#### Poblaciones especiales:

**Pediatría:** la farmacocinética del ibandronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

**Género:** la biodisponibilidad y la farmacocinética del ibandronato son similares en hombres y mujeres.

**Geriatría:** debido a que no se sabe que el ibandronato sea metabolizado, la única diferencia en la eliminación del ibandronato en pacientes añosos en comparación con pacientes más jóvenes se relaciona con los cambios progresivos de la función renal asociados con la edad.

**Raza:** las diferencias de la farmacocinética relacionadas con la raza no han sido estudiadas.

**Insuficiencia renal:** la depuración renal de ibandronato en pacientes con varios grados de insuficiencia renal está relacionada linealmente con el clearance de creatinina (CLcr).

Luego de una dosis intravenosa única de 0,5 mg de ibandronato, los pacientes con CLcr de 40 a 70 mL/min tuvieron una exposición 55 % mayor (AUC<sub>∞</sub>) a la observada en sujetos con CLcr > 90 mL/min. Los pacientes con CLcr < 30 mL/min tuvieron más del doble de aumento en la exposición comparada con la exposición de los sujetos sanos.

**Insuficiencia hepática:** no se han llevado a cabo estudios para evaluar la farmacocinética del ibandronato en pacientes con insuficiencia hepática ya que el ibandronato no es metabolizado en el hígado humano.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

• Para maximizar la absorción y el beneficio clínico, el comprimido de ibandronato debe ser tomado al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (que no sea 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, el comprimido de ibandronato debe ser tragado entero con un vaso lleno de agua corriente, mientras la paciente está parada o sentada erguida. Las pacientes no deben acostarse por los siguientes 60 minutos después de tomarlo.

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

• Las pacientes no deben masticar o disolver el comprimido debido a la posibilidad de ulceración orofaríngea.

• El comprimido de ibandronato debe ser tomado en la misma fecha cada mes.

• Cada comprimido de calcio elemental más vitamina D<sub>3</sub> debe tomarse una vez por día.

• El día en que coincide la toma de ambos comprimidos (ocurre una vez por mes), deberá ingerirse primero el comprimido de ibandronato de la manera indicada mas arriba y luego de al menos 60 minutos se tomará el comprimido que contiene calcio elemental más vitamina D<sub>3</sub>.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis.

**Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada donde el clearance de creatinina es igual o mayor a 30 mL/min.

No se recomienda MODIFICAL® DUO en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min).

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Hipocalcemia no corregida.

Incapacidad para permanecer parado o sentado erguido por al menos 60 minutos.

Tumores descalcificantes. Sarcoidosis. Hiperparatiroidismo. Hipercalcemia, hipercloruria, litiasis cálcica, calcificaciones tisulares (necrocalcinosis). Inmovilizaciones prolongadas que se acompañan de hipercalcemia y/o hipercalcemia. En este caso, el tratamiento cálcico sólo debe usarse cuando comienza la movilización.

### ADVERTENCIAS

MODIFICAL® DUO, como otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfgia, esofagitis y úlcera esofágica o gástrica.

En caso de insuficiencia renal, controlar regularmente la calcemia y la calciuria. En pacientes con hipoclorhidria o acorhidria, la absorción de carbonato de calcio puede verse disminuida. En estos casos, se recomienda ingerir con las comidas.

### PRECAUCIONES

#### Generales

**Metabolismo mineral:** la hipocalcemia, otras alteraciones del hueso y del metabolismo mineral deberían ser tratados efectivamente antes de comenzar la terapia con MODIFICAL® DUO. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D<sub>3</sub> es importante en todos los pacientes.

**Efectos del tracto gastrointestinal superior:** los bifosfonatos administrados oralmente han sido asociados con disfgia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, las pacientes deberían ser advertidas para que presten particular atención y sigan estrictamente las instrucciones de dosificación para minimizar el riesgo de estos efectos.

**Insuficiencia renal severa:** MODIFICAL® DUO no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min).

**Osteonecrosis de mandíbula:** se ha reportado 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 postmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis



# BETA

TECNOLOGIA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificados N° 53.402 - 44.725.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

265137-e

incluir un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y trastornos 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 con 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 osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico tratante debería guiar el plan de manejo para cada paciente sobre la base del riesgo/beneficio del paciente.

**Dolor musculoesquelético:** 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 alivio de los síntomas luego de interrumpirla. En los estudios de ibandronato controlados con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fue similar en ambos grupos.

Previamente a la administración de compuestos con calcio y vitamina D, debe considerarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarrea, síndrome de malabsorción, antecedentes de litiasis renal, insuficiencia renal crónica y/o hipersensibilidad a la vitamina D. La administración concomitante de suplementos cálcicos con vitamina D incrementa la absorción de calcio por lo que, en tratamientos prolongados con esta combinación, es conveniente controlar periódicamente la calcemia y la calciuria. Si la calciuria sobrepasa 7,5 mmol/24 horas (300 mg/24 horas), reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

En pacientes susceptibles o con insuficiencia renal crónica que reciben preparados que contienen magnesio, la administración concomitante de sales de calcio con vitamina D puede incrementar las concentraciones séricas de magnesio y conducir a hipercalcemia o hipermagnesemia.

#### Interacciones con otras drogas

**Suplementos de calcio / antiácidos:** los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro) es probable que interfieran con la absorción de ibandronato, por lo que el comprimido de ibandronato debe ser tomado por lo menos 60 minutos antes de cualquier medicación oral que contenga cationes multivalentes (incluyendo antiácidos, suplementos y vitaminas).

**Bloqueadores H<sub>2</sub> e inhibidores de bomba de protones:** la ranitidina produce un aumento de aproximadamente el 20 % en la biodisponibilidad del ibandronato. 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 150 mg de ibandronato una vez al mes fue similar a la de los pacientes tratados con ibandronato 2,5 mg una vez al día.

El ibandronato no es sometido a metabolismo hepático y no inhibe al sistema hepático del citocromo P450. El ibandronato es eliminado por excreción renal. Basado en un estudio en ratas, el mecanismo de excreción del ibandronato no parece incluir a los sistemas de transportes de ácidos o bases 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 esteroideos (AINEs):** en los usuarios de AINEs, la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con 2,5 mg diarios de ibandronato fue similar a la de aquellos tratados con placebo. La incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes que concomitantemente tomaban aspirina o AINEs 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 AINEs y los bifosfonatos están asociados con irritación gastrointestinal, se debe evitar el uso concomitante de aspirina o AINEs con MODIFICAL® DUO.

**Interacciones con análisis de laboratorio:** los bifosfonatos interfieren con agentes usados para la obtención de imágenes óseas. No se han llevado a cabo estudios específicos con ibandronato.

**Alcohol, cafeína, tabaco y fibras:** distintos elementos tales como alcohol, cafeína, tabaco y dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción de calcio.

**Antiácidos conteniendo aluminio:** el uso conjunto con carbonato de calcio puede aumentar la absorción de aluminio.

**Anticonvulsivantes:** los agentes anticonvulsivantes tales como barbitúricos o hidantoínas, pueden reducir la absorción de calcio por reducción de los efectos de la vitamina D. pues incrementan su metabolización mediante inducción de enzimas hepáticas microsomas. Por este motivo, los pacientes que reciben este tipo de droga en tratamientos prolongados pueden requerir suplementos de calcio y vitamina D mayores.

**Bloqueantes de los canales de calcio:** la administración de suplementos de calcio en cantidades suficientes para aumentar la concentración sérica de calcio por encima de los valores normales, puede reducir la respuesta a verapamilo y probablemente a otros bloqueantes de los canales de calcio.

**Celulosa fosfato sódica:** el uso conjunto con suplementos de calcio puede disminuir la efectividad en la prevención de la hipercalcemia.

**Digitálicos:** la administración oral de calcio combinado con vitamina D<sub>3</sub> puede aumentar la impregnación digital. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con digitálicos debe hacerse bajo estricta vigilancia electrocardiográfica.

**Diuréticos tiazídicos:** el uso concomitante con grandes dosis de suplementos de calcio puede dar lugar a hipercalcemia debido a la excreción reducida de calcio.

**Estrógenos:** el uso conjunto con suplementos de calcio puede incrementar la absorción de calcio. Efecto terapéutico que resulta ventajoso para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas.

**Fosfatos:** los suplementos de calcio interactúan con los fosfatos de potasio y/o sodio, aumentando el potencial de depósito de calcio en tejidos blandos si el calcio ionizado es alto. La administración de estos compuestos juntamente con vitamina D puede favorecer la hipofosfatemia por aumento de la absorción de fosfato.

**Fluoruro de sodio:** en casos de administración de fluoruro de sodio, el calcio debe ser ingerido 3 o 4 horas después de la administración de flúor, para evitar la disminución de la absorción de cada uno de los fármacos.

**Leche y productos lácteos:** la ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio conjuntamente con suplementos cálcicos pueden producir el síndrome lácteo-alcalino.

**Tetraciclina:** en caso de tratamiento con tetraciclina por vía oral, se recomienda dejar pasar al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos para evitar la posible interferencia en la absorción de tetraciclina.

**Vitamina A:** dosis de vitamina A mayores a 25.000 U.I. diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y neutralizar los efectos de este medicamento.

**Vitamina D:** la administración concomitante de suplementos cálcicos con altas dosis de vitamina D (especialmente calcitriol y calciferol) pueden incrementar excesivamente la absorción intestinal de calcio, aumentando el riesgo de

hipercalcemia crónica en pacientes susceptibles. Controlar cuidadosamente los niveles de calcio sérico durante los tratamientos prolongados.

**Carcinogénesis:** no hubo hallazgos significativos de tumores relacionados a la droga en ratas macho o hembra. Se observó una incidencia aumentada en relación a la dosis de un adenoma/carcinoma suprarrenal subcapsular en los ratones hembra, la cual fue estadísticamente significativa con 80 mg/kg/día (220 a 400 veces la exposición humana con la dosis oral diaria recomendada de 2,5 mg y 115 veces la exposición humana con la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación del AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

**Mutagénesis:** no hubo evidencia de potencial mutagénico o clastogénico con ibandronato en los siguientes ensayos: ensayo *in vitro* de mutagénesis bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* (Test de Ames), ensayo de mutagénesis en células de mamífero y prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos, cada una con y sin activación metabólica. El ibandronato no fue genotóxico en los tests *in vivo* de micronúcleo en ratón.

**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, con una dosis oral de 16 mg/kg/día (45 veces la exposición humana con 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 del AUC).

**Embarazo:** Embarazo categoría C.

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

**Lactancia:** se desconoce si el ibandronato es excretado en leche materna.

**Uso pediátrico:** la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos no se han establecido.

#### REACCIONES ADVERSAS

En los estudios efectuados, la mayoría de los eventos 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 toma diaria 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 eventos 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 postmenopáusicas, los perfiles de seguridad y tolerabilidad globales de los dos regímenes orales fueron similares.

En 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 hubo diferencia 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.

**Eventos adversos oculares:** los informes en la literatura médica indican que los bifosfonatos pueden estar asociados con 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 2,5 mg diarios de ibandronato. Dos pacientes que recibieron 150 mg de ibandronato una vez al mes experimentaron inflamación ocular; uno fue un caso de uveítis y otro de escleritis.

La administración de calcio puede asociarse con flatulencia, constipación y náuseas. En caso de tratamientos prolongados o dosis muy elevadas, puede observarse hipercalcemia e hipercalciauria, así como hipofosfatemia.

**Hallazgos de pruebas de laboratorio:** se observa una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina en los grupos de tratamiento activo comparados con placebo. No hubo diferencia en comparación con placebo respecto de anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática o renal, hipocalcemia o hipofosfatemia.

#### SOBREDOSIFICACION

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ibandronato. 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 reducir la absorción de ibandronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debiera inducirse el vómito y el paciente debería permanecer en posición erguida. La diálisis no es beneficiosa. En caso de sobredosis accidental o intencional por calcio y vitamina D, podrán observarse síntomas tales como: sed, poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión arterial y perturbaciones vasomotoras.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

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

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

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

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACION

Envases con 1 comprimido recubierto de 150 mg de ibandronato y 30 comprimidos masticables de calcio y vitamina D<sub>3</sub>.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C, protegido de la luz y la humedad.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 03.07.