



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4748

BUENOS AIRES, 08 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005911-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ELASTERIN / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Ibandronato sódico 168,75mg (equivalente a 150mg de Acido Ibandrónico); aprobada por Certificado N° 53.162.

U.
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **4748**

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ELASTERIN / ACIDO IBANDRONICO, aprobada por Certificado N° 53.162 y Disposición N° 4765/06, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 12 a 20, 21 a 29 y 30 a 38.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4765/06 los prospectos autorizados por las fojas 12 a 20, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Handwritten signature and initials



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4748**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.162 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005911-11-3

DISPOSICION N°

js

4748

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4.7.4.8**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.162 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ELASTERIN / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Ibandronato sódico 168,75mg (equivalente a 150mg de Acido Ibandrónico).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4765/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009143-06-2.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 0178/07.- | Prospectos de fs. 12 a 20, 21 a 29 y 30 a 38, corresponde desglosar de fs. 12 a 20.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

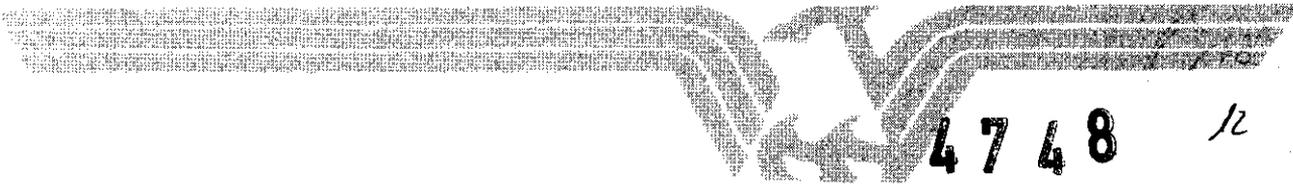
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., Titular del Certificado de Autorización N° 53.162 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....**0.8. JUL. 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005911-11-3

DISPOSICIÓN N° **4748**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



4748 12
PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

ELASTERIN
ÁCIDO IBANDRÓNICO
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: Ibandronato sódico (equivalente a 150 mg de ácido ibandrónico) 168,75 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silificada 298,80 mg, croscarmelosa sódica 4,98 mg, talco 5,51 mg, aceite vegetal hidrogenado 9,96 mg, estearil fumarato de sodio 9,96 mg, polietilenglicol 6000 1,20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 12,00 mg, dióxido de titanio 2,00 mg.

Acción terapéutica

Inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Código ATC: M05BA06.

Indicaciones

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas con riesgo de fractura incrementado. Se ha demostrado una reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no se ha establecido la eficacia en la reducción de fracturas de cuello femoral.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

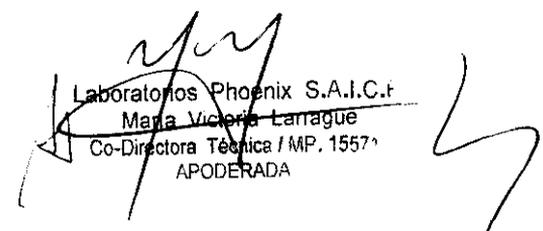
El ácido ibandrónico es un bisfosfonato muy potente que pertenece al grupo de los bifosfonatos que contienen nitrógeno, que actúan selectivamente sobre el tejido óseo y, específicamente, inhiben la actividad de los osteoclastos, sin afectar directamente a la formación de hueso. No interfiere con el reclutamiento de los osteoclastos. El ácido ibandrónico conduce a la progresiva ganancia neta de masa ósea y disminuye la incidencia de fracturas a través de la reducción del recambio óseo aumentado a niveles premenopáusicos, en mujeres postmenopáusicas.

Efectos farmacodinámicos

La acción farmacodinámica del ácido ibandrónico es la inhibición de la resorción ósea. *In vivo*, el ácido ibandrónico previene la destrucción ósea, inducida experimentalmente, causada por la cesación de la función gonadal, retinoides, tumores o extractos del tumor. En ratas jóvenes (de rápido crecimiento), la resorción ósea endógena es también inhibida, llevando a una masa ósea normal incrementada, en comparación con animales no tratados.

Farmacocinética

El efecto farmacológico primario del ácido ibandrónico en hueso no está directamente relacionado a la concentración plasmática, como está demostrado en varios estudios en animales y humanos.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

PHOENIX

Absorción:

La absorción del ácido ibandrónico en el tracto gastrointestinal superior es rápida luego de la administración oral y la concentración plasmática aumenta de manera proporcional a la dosis hasta la ingesta oral de 50 mg. Con dosis por encima de esa dosis, los incrementos son mayores a los proporcionales. La concentración plasmática máxima observada fue alcanzada dentro de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayuno y la biodisponibilidad absoluta fue de 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se ingiere junto con alimentos o bebidas (que no sea agua corriente). La biodisponibilidad se reduce un 90% cuando el ácido ibandrónico es administrado con un desayuno estándar en comparación con la biodisponibilidad vista en pacientes en ayuno. No hay una reducción significativa en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico si se toma 60 minutos antes de la primera comida del día. Tanto la biodisponibilidad y las ganancias en la densidad mineral ósea (DMO) son reducidas cuando se ingiere alimentos o bebidas antes de cumplidos los 60 minutos de la ingesta de ácido ibandrónico.

Distribución:

Luego de la exposición inicial sistémica, el ácido ibandrónico rápidamente se une al hueso o es excretado en la orina. En humanos, el volumen aparente de distribución es por lo menos 90 l y se estima que la cantidad de dosis alcanzada en el hueso es del 40-50% de la dosis circulante. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 85-87% (determinada *in vitro* a concentraciones terapéuticas), y por lo tanto hay un bajo potencial de interacción con otros productos medicinales debido al desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

No hay evidencia que el ácido ibandrónico sea metabolizado en animales o humanos.

Eliminación:

La fracción absorbida del ácido ibandrónico es removida de la circulación vía absorción ósea (se estima que es de un 40-50% en mujeres postmenopáusicas) y el resto se elimina sin cambios por orina. La fracción no absorbida de ácido ibandrónico es eliminada sin cambios en las heces.

El rango observado de las aparentes vidas medias es amplio, la aparente vida media terminal está generalmente en el rango de 10-72 horas. Como los valores están calculados en base a la duración del estudio, la dosis usada y el análisis de sensibilidad, la vida media terminal verdadera sea probablemente mayor, como con otros bifosfonatos. Los niveles plasmáticos caen rápidamente alcanzando el 10% de los valores máximos dentro de las 3 y 8 horas luego de la administración intravenosa u oral respectivamente.

El clearance total de ácido ibandrónico es bajo con un promedio de 84-160 ml/min. El clearance renal (cerca de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) representa el 50-60% del clearance total y está relacionado con el clearance de creatinina. La diferencia entre el clearance aparente total y el clearance renal es considerada el reflejo de la captación ósea.

Características en grupos especiales de pacientes

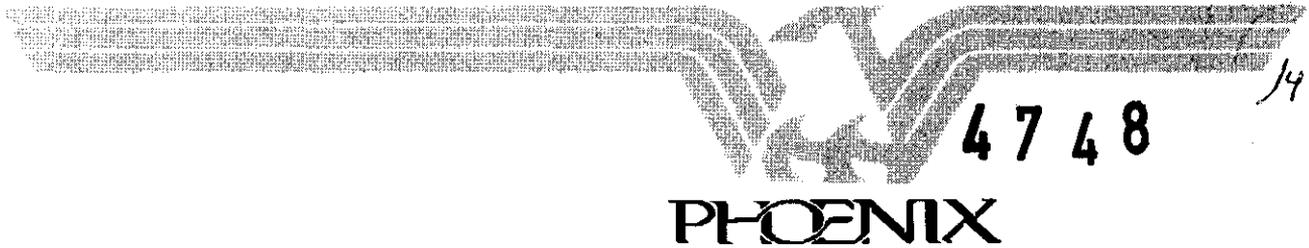
Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico es similar en hombres y mujeres.

Raza

No hay evidencia de alguna diferencia clínicamente significativa entre asiáticos y caucásicos en la farmacocinética del ácido ibandrónico. Hay pocos datos disponibles sobre pacientes de origen africano.

Laboratorios Phoenix S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MiP. 1557
APDDE/ADA



Pacientes con insuficiencia renal

El clearance renal de ácido ibandrónico en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal esta linealmente relacionado con el clearance de creatinina (CLcr).

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr igual o mayor a 30 ml/min), como se muestra en un estudio clínico.

Pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr menor a 30 ml/min) que reciben 10 mg por día vía oral de ácido ibandrónico por 21 días, tienen concentraciones plasmáticas 2-3 veces mayores que sujetos con función renal normal y el clearance total de ácido ibandrónico fue de 44 ml/min. En sujetos con insuficiencia renal severa, luego de la administración intravenosa de 0,5 mg, el clearance total, renal y no renal disminuyó un 67%, 77% y 50%, respectivamente, pero no hubo reducción en la tolerancia asociada con el aumento a la exposición. Debido a la limitada experiencia clínica, el ácido ibandrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa. La farmacocinética del ácido ibandrónico no fue evaluada en pacientes con enfermedad renal terminal manejados por otra forma que no sea hemodiálisis. La farmacocinética del ácido ibandrónico en estos pacientes es desconocida, y el ácido ibandrónico no debe usarse bajo estas circunstancias.

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos para el uso de ácido ibandrónico en pacientes con insuficiencia hepática. El hígado no tiene un rol significativo en el clearance de ácido ibandrónico, el cual no es metabolizado pero es eliminado por vía renal y captación ósea. Por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes ancianos

En un análisis multivariable, la edad no resultó ser un factor independiente de cualquier parámetro farmacocinético estudiado. Dado que la función renal disminuye con el tiempo, éste es el único factor a tener en cuenta.

Población pediátrica

No hay datos sobre el uso de ácido ibandrónico en este grupo etario.

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de ELASTERIN es un comprimido de 150 mg una vez al mes. El comprimido debe ser ingerido en la misma fecha cada mes.

ELASTERIN debe ser tomado luego de un ayuno nocturno (al menos 6 horas) y una hora antes de la primera comida o bebida (que no sea agua) del día o cualquier otro producto medicinal o suplemento (incluyendo el calcio).

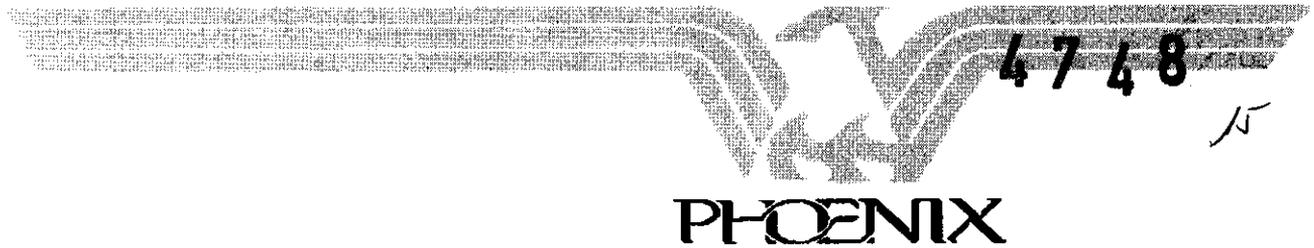
En caso de olvidar una dosis, los pacientes deben ingerir un comprimido de ELASTERIN la mañana siguiente a cuando se recordó, a menos que el tiempo para la próxima dosis sea menor a 7 días.

Si la próxima dosis de ELASTERIN es dentro de los 7 días siguientes, los pacientes deben esperar a la siguiente dosis y luego continuar con un comprimido mensual según el esquema original.

No deben ingerirse más de dos comprimidos en la misma semana.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio o vitamina D si la ingesta dietaria de los mismos es insuficiente.

14
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Varrague
Co-Directora Técnica TMP. 15571
APODERADA



Pacientes con insuficiencia renal

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada en los cuales el clearance de creatinina es igual o mayor a 30 ml/min.

ELASTERIN no está recomendado para pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min debido a la limitada experiencia clínica.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste en la dosis.

Ancianos

No se requiere ajuste en la dosis.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de ELASTERIN en la población infantil, y ELASTERIN no fue estudiado en la población pediátrica.

Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con un vaso de agua corriente (180 a 240 ml) mientras el paciente se encuentra sentado o en posición erguida. Los pacientes no deben acostarse por una hora luego de ingerir ELASTERIN.

Sólo debe ingerirse ELASTERIN con agua corriente. Tener en cuenta que muchas aguas minerales pueden tener una concentración de calcio más alta y por lo tanto, no deben ser usadas.

Los pacientes no deben masticar ni chupar los comprimidos, por el riesgo potencial de ulceración orofaríngea.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes.

Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciado esofágico tales como constricción o acalasia.

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

Hipocalcemia.

Advertencias y precauciones

Desórdenes gastrointestinales

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa del tracto gastrointestinal superior. Por estos posibles efectos irritantes y por un potencial riesgo de empeorar condiciones subyacentes, se debe tener precaución al administrar ácido ibandronico cuando existen problemas activos en el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo: esófago de Barret conocido, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlcera).

Se han reportado en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos experiencias adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, a veces severas y que requirieron hospitalización, raramente sangrado o a veces seguidas de constricción esofágica o perforación. El riesgo de que aparezcan eventos severos esofágicos parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones de administración y/o que continúan con el tratamiento con bifosfonatos luego de desarrollar síntomas sugestivos de irritación esofágica. Los pacientes deben prestar particular atención y ser capaces de cumplir con las instrucciones de administración.

Los médicos tratantes deben estar alertas a cualquier signo o síntoma que señale una posible reacción esofágica y los pacientes deben ser instruidos para discontinuar el tratamiento con ácido

Laboratorios Phoenix S.A.S.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

4748
16
PHOENIX

ibandronico y buscar atención medica si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o acidez.

Aunque no se observó aumento en el riesgo en estudios clínicos, han habido reportes post-comercialización de úlcera gástrica y duodenal con el uso de bifosfonatos, algunos severos y con complicaciones.

Ya que los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los bifosfonatos están asociados con irritación gastroduodenal, se debe tener precaución durante la administración concomitante de estos fármacos.

Hipocalcemia

La hipocalcemia pre-existente debe ser corregida antes de iniciar el tratamiento con ácido ibandronico. Cualquier otra alteración en el hueso y en el metabolismo mineral debe también tratarse efectivamente. El consumo adecuado de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes.

Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, el ácido ibandronico no está recomendado para pacientes con clearance de creatinina debajo de 30 ml/min.

Osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada con la extracción de una pieza dentaria y/o infección local (incluyendo osteomielitis) ha sido reportada en pacientes con cáncer recibiendo regimenes de tratamiento que incluían primariamente la administración de bifosfonatos endovenosos. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo también quimioterapia y glucocorticoides. La osteonecrosis de la mandíbula ha sido también reportada en pacientes con osteoporosis recibiendo bifosfonatos orales.

Un examen dental con un dentista debe ser considerado antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo: cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides, pobre higiene dental).

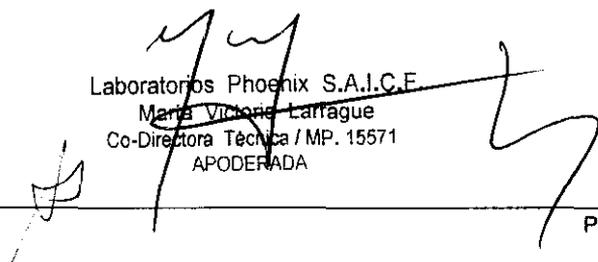
Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos invasivos dentales. Para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico tratante debe guiar el manejo terapéutico para cada paciente basado en la evaluación del riesgo/beneficio.

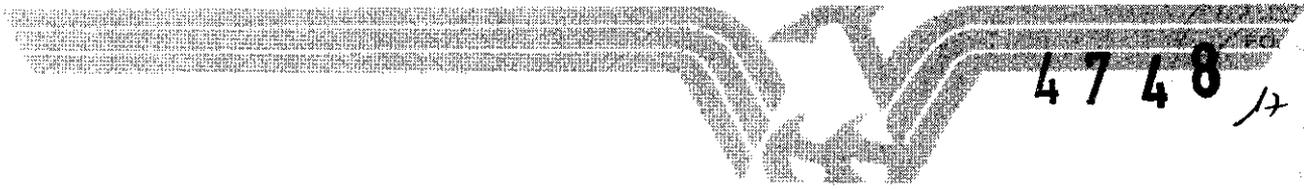
Intolerantes a la galactosa

Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben ingerir este producto.

Interacciones medicamentosas

La biodisponibilidad del ácido ibandronico generalmente se reduce con la presencia de comida. En particular, productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro), incluyendo leche, suelen interferir con la absorción del ácido ibandronico, que es consistente con los hallazgos en estudios en animales. Por lo tanto, el paciente debe ingerir el ácido


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



4748 17

PHOENIX

ibandrónico luego de un ayuno nocturno (por lo menos 6 horas) antes de tomar ácido ibandrónico y no ingerir alimentos durante una hora posterior a la toma.

Suplementos de calcio, antiácidos y productos medicinales orales que contengan cationes multivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro) interfieren con la absorción de ácido ibandrónico. Por lo tanto, los pacientes no deben ingerir otros productos medicinales al menos 6 horas antes de ingerir ácido ibandrónico y durante una hora posterior a la ingesta de ácido ibandrónico.

No se consideran probables interacciones metabólicas, ya que el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas P450 hepáticas en humanos y ha mostrado no inducir al citocromo P450 en ratas. Además, la unión a proteínas es aproximadamente de 85%-87% (determinada *in vitro* a concentraciones terapéuticas), y por lo tanto hay un bajo potencial de interacción con otros productos medicinales por desplazamiento de unión a proteínas. El ácido ibandrónico es eliminado por excreción renal únicamente y no sufre biotransformación. La vía de secreción no parece incluir ningún sistema de transporte ácido o base envuelto en la excreción de otras sustancias activas.

En un estudio de dos años de duración en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis, la incidencia de eventos gastrointestinales en pacientes que ingerían concomitantemente aspirina o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) fue similar en pacientes que consumían ácido ibandrónico 2,5 mg por día o 150 mg una vez al mes luego de uno o dos años de tratamiento.

De casi 1500 pacientes enrolados en un estudio que comparó regímenes de dosis mensual y diario de ácido ibandrónico, el 14% y 18% usaron bloqueantes de histamina (H₂) o inhibidores de la bomba de protones luego de uno o dos años, respectivamente. Entre estos pacientes, la incidencia de eventos gastrointestinales en pacientes tratados con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes fue similar a aquellos pacientes tratados con ácido ibandrónico 2,5 mg por día.

En voluntarios sanos masculinos y mujeres postmenopáusicas, la administración intravenosa de ranitidina causó un aumento de la biodisponibilidad del ácido ibandrónico del 20% aproximadamente, probablemente como resultado de la disminución de la acidez gástrica. Sin embargo, ya que este aumento está dentro la variabilidad normal del ácido ibandrónico, no se considera necesario un ajuste de dosis cuando el ácido ibandrónico es administrado con antagonistas H₂ u otras sustancias que aumenten el pH gástrico.

Estudios de interacción farmacocinética en mujeres post menopáusicas han demostrado la ausencia de alguna interacción potencial con tamoxifeno u terapia de reemplazo hormonal (estrógenos).

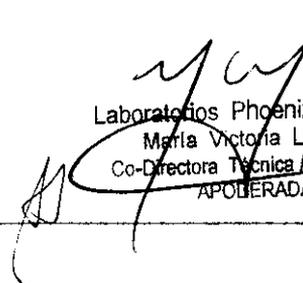
No se observó interacción cuando se co-administró con melfalan/prednisolona en pacientes con mieloma múltiple.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se observó indicios de potencial carcinogénico. Los test para genotoxicidad no revelaron evidencia de actividad genética del ácido ibandrónico.

Efectos teratogénicos

No hubo evidencia de toxicidad fetal directa o efecto teratogénico del ácido ibandrónico en ratas tratadas oralmente ni en conejos y no hubo ningún evento adverso en el desarrollo de la primera generación filial de ratas en una exposición extrapolada de al menos 35 veces mas de la exposición humana. Los eventos adversos del ácido ibandrónico en estudios de toxicidad reproductiva en ratas fueron aquellos observados con bifosfonatos de la clase. Ellos incluyen una disminución de sitios de implantación, interferencia con el trabajo de parto (distocia), y un aumento en variaciones viscerales (síndrome de la pelvis renal y uréter).


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / M.P. 16571
APODERADA

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. Estudios en ratas han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. El ácido ibandrónico no debería usarse durante el embarazo.

Trabajo de parto y alumbramiento

Se ha informado interferencia con el trabajo de parto normal (distocias) en estudios de toxicidad reproductiva en ratas con bifosfonatos.

Lactancia

No se conoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche materna. Estudios en ratas lactantes han demostrado la presencia de bajos niveles de ácido ibandrónico en la leche materna luego de la administración intravenosa del mismo. El ácido ibandrónico no debería usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto en la habilidad de conducir o usar maquinaria.

Reacciones adversas

La seguridad del tratamiento oral con ácido ibandrónico 2,5 mg por día fue evaluada en estudios clínicos controlados con placebo. El perfil de seguridad del ácido ibandrónico 2,5 mg día fue similar al del placebo en dichos estudios.

En un estudio en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis el perfil de seguridad con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes y ácido ibandrónico 2,5 mg por día fue similar. La proporción de pacientes que experimentaron reacciones adversas, fue 22,7% y 25,0% para ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes luego de uno y dos años de tratamiento, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas en intensidad. La mayoría de los casos no llevaron a la discontinuación del tratamiento.

La reacción adversa reportada mas comúnmente fue artralgia.

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores estar relacionadas causalmente con ácido ibandrónico, están mencionadas a continuación por sistema de órganos.

Las frecuencias son definidas como común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$). Sin importar la frecuencia de cada uno, las reacciones adversas fueron presentadas en orden decreciente de seriedad.

| Sistema órgano clase | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---------------------------------------|------------|---|
| Alteraciones del sistema inmunológico | Rara | Reacciones de hipersensibilidad. |
| Alteraciones sistema nervioso central | Común | Cefalea |
| | Poco común | Mareos |
| Alteraciones gastrointestinales | Común | Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas. |
| | Poco común | Esofagitis incluyendo |

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Barrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

4748/19

PHOENIX

| Sistema órgano clase | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|------------|---|
| | | ulceraciones o constricciones y disfagia, vómitos, flatulencia. |
| | Rara | Duodenitis. |
| | Común | Erupción |
| Alteraciones en piel y tejido celular subcutáneo | Rara | Angioedema, edema facial, urticaria. |
| Alteraciones músculoesqueléticas, tejido conectivo y hueso | Común | Artralgia, mialgia, dolor músculoesquelético, calambres musculares, rigidez muscular. |
| | Poco común | Dolor de espalda. |
| Alteraciones generales y del sitio de administración | Común | Enfermedad simil gripe* |
| | Poco común | Fatiga |

*Síntomas transitorios similares a la gripe han sido reportados con el uso de ácido ibandronico 150 mg una vez al mes, típicamente en asociación con la primera dosis. Tales síntomas fueron generalmente de corta duración, de leve o moderada intensidad, y resolvieron durante la continuación del tratamiento sin requerir medidas terapéuticas. La enfermedad simil gripe incluye eventos reportados como reacciones de fase aguda o síntomas que incluían mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito, o dolor óseo.

Pacientes con una historia previa de enfermedad gastrointestinal incluyendo pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización, y pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación fueron incluidos en el estudio de tratamiento mensual. Para estos pacientes, no hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales con 150 mg una vez al mes comparado con el régimen de 2,5 mg al día.

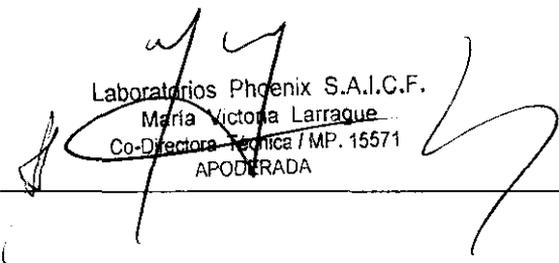
Durante la comercialización de ácido ibandronico se han reportado las siguientes reacciones adversas:

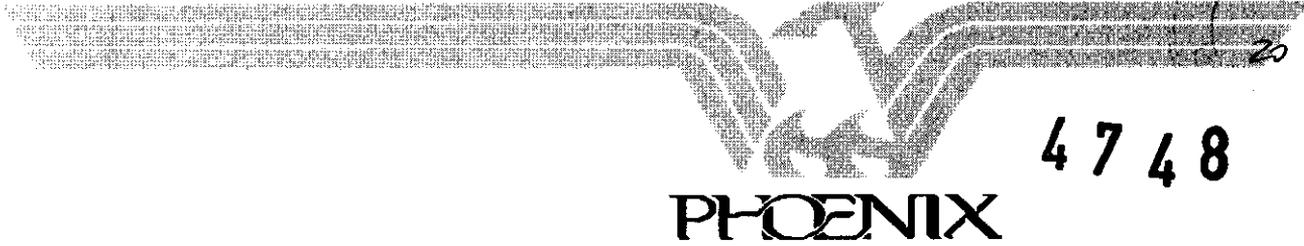
Se ha reportado en pacientes tratados con bifosfonatos osteonecrosis de la mandíbula. La mayoría de los reportes se refieren a pacientes con diagnóstico de cáncer, pero tales casos han sido reportados también en pacientes tratados por osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula está generalmente asociada con extracciones dentarias y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). Son también considerados factores de riesgo: diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides y pobre higiene dental.

Sobredosificación

No hay información específica disponible en el tratamiento de la sobredosis con ácido ibandronico. Sin embargo, basados en el conocimiento de esta clase de compuestos, una sobredosis resultaría en reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior (tales como: malestar estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis, o úlcera) o hipocalcemia. Se debe administrar leche o antiácidos para unir el ácido ibandronico, y cualquier reacción adversa debe ser tratada sintomáticamente. Debido al riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente debe permanecer en posición erguida.

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


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Envases con 1 y 3 comprimidos recubiertos.

Presentación

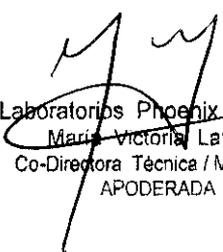
Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.162.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

