



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPENSACIÓN

5252

BUENOS AIRES, 08 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012146-07-2 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de rótulos y prospectos para las Especialidades Medicinales BREXELL PLUS / ÁCIDO IBANDRÓNICO (como Ibandronato de Sodio 150mg), Comprimidos Recubiertos, Certificado N° 53.635 y CALCIO CIT PLUS / CITRATO DE CALCIO 1500mg / VITAMINA D3 400 UI., Comprimidos, Certificado N° 36.844.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación: está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 5252

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que a foja 56 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. -Autorízase a la firma TRB PHARMA S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas BREXELL PLUS / ÁCIDO IBANDRÓNICO (como Ibandronato de Sodio 150mg), Comprimidos Recubiertos, Certificado N° 53.635 y CALCIO CIT PLUS / CITRATO DE CALCIO 1500mg / VITAMINA D3 400 UI., Comprimidos, Certificado N° 36.844, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack. que se denominará BREXELL PLUS CA+, en Envases conteniendo: 1 comprimido recubierto de BREXELL PLUS y 30 comprimidos de CALCIO CIT PLUS.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 5252

ARTICULO 2°.- Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N°: 53.635 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 25, 26 y 27 y los prospectos de fojas 28 a 36, 37 a 45 y 46 a 54.

ARTICULO 4°.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado N° 36.844 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de rótulos prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-012146-07-2

DISPOSICION N°:

5252

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5252** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.635 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TRB PHARMA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: BREXELL PLUS / ÁCIDO IBANDRÓNICO (como Ibandronato de Sodio 150mg), Comprimidos Recubiertos.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0959/07 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-018037-06-2.-

DATO NUEVO A AUTORIZAR	NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación – tipo multiempaque o kit o pack	BREXELL PLUS CA+: 1 comprimido recubierto de BREXELL PLUS y 30 comprimidos de CALCIO CIT PLUS.-
Cambio de Nombre.	BREXELL PLUS CA+.
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fs. 25, 26 y 27 y los prospectos de fojas 28 a 36, 37 a 45 y 46 a 54, corresponde desglosar fs. 25 y 28 a 36.-

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a TRB PHARMA



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

S.A., titular del certificado de Autorización N° 53.635 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
08 SEP 2010
.....días, del mesde 2010.

Expediente N° 1-0047-0000-012146-07-2

DISPOSICION N°

js

5252

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULOS

5252 25

Brexell Plus® Ca+

Ácido Ibandrónico (como ibandronato de sodio) 150 mg

Citrato de calcio 1500 mg

Vitamina D3 400 U.I.

1 Comprimido recubierto + 30 Comprimidos ranurados

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA.

Cada comprimido redondo recubierto de Ácido Ibandrónico contiene: Ácido Ibandrónico (como ibandronato monosódico monohidrato) 150 mg; Lactosa Anhidra 180,60 mg; Dióxido de Silico Coloidal 5 mg; Ácido Esteárico 12 mg; Crospovidona 30 mg; Celulosa microcristalina 182,59 mg; Esterail fumarato de sodio 9 mg; Laca PVA 15 mg; Rojo Punzó 4R 0,033 mg.

Cada comprimido oblongo ranurado de Calcio elemental más Vitamina D3 contiene: Citrato de calcio 1500 mg (equiv. a 315 mg de calcio elemental); vitamina D3 400 U.I.; Croscarmellosa 24 mg; Aspartame 3,9 mg; Aroma naranja 20 mg; Estearato de magnesio 12 mg; Laca Amarillo Ocaso 16 mg; Polietilenglicol 6000 19,1 mg.

POSOLOGÍA.

Ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de Vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar los comprimidos en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Ácido Ibandrónico Certificado 53.635

Calcio elemental + Vitamina D3 Certificado 36.844

Comprimidos elaborados en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María José Villaraza, Bioquímica-Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

trb pharma s.a.

MARIA JOSÉ VILLARAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENCO
DIRECTOR APODERADO

PROYECTO DE PROSPECTO

5252²⁸

Brexell Plus® Ca+
Ácido Ibandrónico (como ibandronato de sodio) 150 mg
Citrato de calcio 1500 mg
Vitamina D3 400 U.I.

1 Comprimido recubierto + 30 Comprimidos ranurados

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA.

Cada comprimido redondo recubierto de Ácido Ibandrónico contiene: Acido Ibandrónico (como ibandronato monosódico monohidrato) 150 mg; Lactosa Anhidra 180,60 mg; Dióxido de Silico Coloidal 5 mg; Ácido Esteárico 12 mg; Crospovidona 30 mg; Celulosa microcristalina 182,59 mg; Esterail fumarato de sodio 9 mg; Laca PVA 15 mg; Rojo Punzó 4R 0,033 mg.

Cada comprimido oblongo ranurado de Calcio elemental más Vitamina D3 contiene: Citrato de calcio 1500 mg (equiv. a 315 mg de calcio elemental); vitamina D3 400 U.I.; Croscarmellosa 24 mg; Aspartame 3,9 mg; Aroma naranja 20 mg; Estearato de magnesio 12 mg; Laca Amarillo Ocaso 16 mg; Polietilenglicol 6000 19,1 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Brexell Plus® Ca+ contiene comprimidos recubiertos de ibandronato sódico, bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos, y comprimidos ranurados que aportan calcio (como citrato de calcio) y vitamina D (como vitamina D3). Código ATC: M05B.

INDICACIONES.

Brexell Plus® Ca+ está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en las 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 entre mujeres posmenopáusicas. 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 la cadera aumenta. El tratamiento con 2,5 mg de Ibandronato diarios y 150 mg mensuales resultó en disminución de los marcadores bioquímicos del turnover óseo. Después de la discontinuación del tratamiento, hay un retorno a los valores basales pretratamiento de resorción ósea.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE INVESTIGACIÓN Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

Efecto sobre la fractura vertebral.

Ibandronato 2,5 mg diarios 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 2,5 mg diarios en la DMO de columna lumbar.

Histología ósea.

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

El Calcio es el mineral más abundante del cuerpo, siendo esencial para el mismo. La homeostasis es regulada principalmente por la hormona paratiroide, por la calcitonina y por la forma activada de vitamina D. El cuerpo contiene alrededor de 1200 g de calcio; aproximadamente el 99% se encuentra en el esqueleto. La concentración normal de calcio en plasma es de entre 2,15 y 2,60 mmol/l. La cantidad de calcio absorbida varía dependiendo de varios factores, incluyendo los requerimientos del cuerpo; es normalmente de alrededor del 30% de la ingesta con la dieta. La cantidad de calcio en la dieta requerida por un adulto es de alrededor de 1000 a 1500 mg por día según distintas situaciones fisiológicas; una parte no es absorbida debido a los bajos porcentajes de absorción gastro-intestinal y a la excreción.

La Vitamina D3 es la forma no activada de la vitamina D. Su presencia permite una mejor absorción intestinal del calcio.

FARMACOCINÉTICA.***Absorción.***

La absorción del Ibandronato oral ocurre en el tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas aumentan en forma lineal hasta los 50 mg de ingesta oral y en forma no lineal por encima de esta dosis. Siguiendo la dosis oral, el tiempo máximo observado para las concentraciones de Ibandronato en plasma oscila desde 0,5 a 2 horas en mujeres posmenopáusicas sanas, en ayunas. La biodisponibilidad media oral de 2,5 mg de Ibandronato fue de aproximadamente 0,6% comparada a la dosis intravenosa. La absorción está alterada por la comida y las bebidas (excepto por el agua corriente). No hay reducción significativa de la biodisponibilidad cuando el Ibandronato es tomado al menos 60 minutos antes de las comidas. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) están reducidas cuando la comida y las bebidas son tomadas menos de 60 minutos después de la dosis de Ibandronato.

Distribución.

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

Metabolismo.

No hay evidencia que el Ibandronato se metabolice en humanos.

trb pharma s.a.

MARIA JOSÉ VILLARAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE DESARROLLO Y COMUNICACIÓN EXTERNA

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

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 clearance renal y la distribución dentro del hueso cuentan para una declinación de las concentraciones plasmáticas rápida y temprana, alcanzando el 140% de la CCa+ 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 mientras el Ibandronato se redistribuye nuevamente en la sangre desde el hueso. La vida media aparente observada para el Ibandronato es en general dependiente de la dosis estudiada y se basa en la sensibilidad de ensayo. La vida media aparente observada para los comprimidos de Ácido Ibandrónico de 150 mg sobre la administración oral 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) suma alrededor de 50% a 60% del clearance total y está relacionado con el clearance de creatinina. La diferencia entre el total aparente y los clearances renales tienden a reflejar la captación ósea de la droga.

El Calcio es absorbido en el intestino delgado. Alrededor de un tercio del calcio ingerido es absorbido, aunque éste puede variar dependiendo de factores dietarios y del estado del intestino delgado. Los requerimientos y la absorción además aumentan durante ciertos períodos fisiológicos como adolescencia, postmenopausia y durante el embarazo y la lactancia.

Después de la absorción, el calcio es eventualmente incorporado a los huesos y dientes, estando presente el 99% del contenido del calcio del cuerpo en ese tejido esquelético. El resto del calcio está presente tanto en fluidos intra como extracelulares. Alrededor del 50% del contenido total de calcio en sangre está en forma ionizada fisiológicamente activa, un 5% formando complejos (citratos, fosfatos y otros aniones) y un 45% unido a las proteínas.

El Calcio se excreta por la orina, aunque una gran proporción es reabsorbida en los túbulos renales. También se excreta en las heces como calcio no absorbido y es secretado en bilis y jugo pancreático. Cantidades menores se pierden en la transpiración. El calcio atraviesa la placenta y también es excretado en la leche materna.

La Vitamina D se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Para su absorción necesita la presencia de bilis. Circula unido a una α -globulina específica. Se almacena en el tejido adiposo y muscular por largo tiempo. Su excreción es principalmente a través de la bilis y las heces.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis recomendada de Brexell Plus® Ca+ para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es de un comprimido redondo recubierto de Ácido Ibandrónico una vez al mes en la misma fecha cada mes y de un comprimido oblongo ranurado de Calcio elemental más Vitamina D3 una vez por día durante un mes. Para Ca+imizar la absorción y el beneficio clínico, el comprimido de Ácido Ibandrónico debe ser tomado al menos 60 minutos antes de la primer comida o bebida (diferente al agua) del día o antes de tomar cualquier otra medicación, incluyendo calcio, antiácidos, suplementos o vitaminas. Para facilitar la llegada al estómago y por lo tanto reducir la potencial irritación esofágica, el comprimido de Ácido Ibandrónico debe ser tragado entero con un vaso lleno de agua de la canilla

52523/

mientras el paciente está parado o sentado en posición erecta. Los pacientes no deben ajustarse por los siguientes 60 minutos después de tomarlo. El agua de la canilla 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. Los pacientes no deben masticar o succionar el comprimido debido a una posible ulceración orofaríngea. El comprimido de Ácido Ibandrónico debe ser tomado en la misma fecha cada mes.

El día en que coincide la toma de ambos comprimidos (ocurrirá una vez cada mes), deberá ingerirse primero el comprimido de Ácido Ibandrónico de la manera indicada más arriba y luego de al menos 60 minutos se tomará el comprimido de calcio elemental más vitamina D3.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesaria ninguna dosis de ajuste.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesaria ninguna dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada donde el clearance de creatinina es igual o mayor a 30 ml/min. No se recomienda Brexell Plus® Ca+ para uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min).

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

POBLACIONES ESPECIALES.

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

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

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

Insuficiencia renal: El clearance renal de Ibandronato en pacientes con varios grados de insuficiencia renal está relacionado linealmente con el clearance de creatinina (CLcr). Siguiendo a una dosis simple de 0,5 mg de administración intravenosa de Ibandronato, los pacientes con CLcr de 40 a 70 ml/min tuvieron 55% más exposición (AUC_{inf}) que la exposición 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 a la exposición de los sujetos sanos.

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

CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Hipocalcemia no corregida.

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

Tumores descalcificantes.

Sarcoidosis.

Hiperparatiroidismo.

Hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis cálcica, calcificaciones tisulares (nefrocalcinosis).

Inmovilizaciones prolongadas que se acompañan de hipercalciuria y/o hipercalcemia. En este caso, el tratamiento cálcico sólo debe usarse cuando comienza la movilización.

trb pharma s.a.

MARIA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
ORGANISMO DE REGULATORIO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.

LEONARDO ROMANENGGI
DIRECTOR APODERADO



ADVERTENCIAS.

Brexell Plus® Ca+, como otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis y úlcera esofágica o gástrica.

En caso de insuficiencia renal, controlar regularmente la calcemia y la calciuria y evitar la administración de dosis muy elevadas. En pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, 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 Brexell Plus® Ca+. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes.

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

Insuficiencia renal severa: Brexell Plus® Ca+ 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 incluyen un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y los desórdenes comórbidos (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La mayoría de los casos reportados han sido en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos pero algunos han sido en pacientes tratados oralmente. Para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula (ONM) mientras están en terapia de bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la discontinuación del tratamiento con bifosfonato reduce el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante debería guiar el plan de manejo para cada paciente basado en el riesgo/beneficio del paciente.

Dolor músculo esquelético: Se ha reportado dolor severo y ocasionalmente incapacitante de origen óseo, articular, y/o muscular en pacientes que están tomando bifosfonatos aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, tales reportes han sido infrecuentes. Esta categoría de drogas incluye al Ibandronato. La mayoría de los pacientes fueron mujeres 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. La mayoría de los pacientes tuvieron alivio de los síntomas luego de dejarla. En los estudios controlados de Ibandronato con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fue similar en ambos grupos.

Previamente a la administración de compuestos con calcio y vitamina D, debe considerarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas, síndrome de mala absorción, 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

5252

irb pharma s.a.
MARIA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE CALIDAD Y COMERCIO EXTERNO

irb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

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 7,5mmol/24 hs. (300mg/24 hs.), reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, 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.

5252

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Suplementos de calcio / antiácidos: Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro) están propensos a interferir con la absorción 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 H2 e inhibidores de bomba de protones: La ranitidina produce un aumento aproximado del 20% de su biodisponibilidad. Este grado de incremento no es considerado clínicamente relevante. En los pacientes usuarios de estas drogas, la incidencia de experiencias adversas del tracto gastrointestinal superior en los pacientes tratados con Ibandronato 150 mg una vez al mes fue similar a la de los pacientes tratados con Ibandronato 2,5 mg una vez al día. El Ibandronato no está sometido al metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El Ibandronato es eliminado por excreción renal. Basado en un estudio de ratas, el pasaje de secreción del Ibandronato no parece incluir sistemas de transportes ácidos o básicos conocidos involucrados en la excreción de otras drogas.

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's): Entre los usuarios de AINE's, la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con Ibandronato 2,5 mg diarios fue similar a los tratados con 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 están asociados con la irritación gastrointestinal, se debe evitar el uso concomitante de aspirina o AINE's con Ibandronato TRB Pharma.

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

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 microsomales. 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.

trb pharma s.a.
MARIA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE MARKETING Y COMERCIO EXTERNO

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

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 D3 puede aumentar la impregnación digitálica. 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 posmenopáusica.

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 hiperfosfatemia 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 puede producir el síndrome lácteo alcalino.

Tetraciclinas: en caso de tratamiento con tetraciclinas 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 UI 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) puede 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 machos o hembras. Se observó una incidencia aumentada en relación a la dosis de un adenoma/carcinoma adrenal subcapsular en los ratones hembras, la cual fue estadísticamente significativa a 80 mg/kg/día (220 a 400 veces la exposición humana de la dosis oral diaria recomendada de 2,5 mg y 115 veces la exposición humana a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

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

Disminución de la fertilidad: En las ratas hembras tratadas desde los 14 días previos a aparearse hasta la gestación, se observaron disminuciones en la fertilidad, en el cuerpo lúteo y los sitios de implantación, a una dosis oral de 16 mg/kg/ día (45 veces la exposición humana a la dosis oral diaria

trb pharma s.a.
MARTA JOSE VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

recomendada de 2,5 mg y 13 veces la exposición humana a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación AUC). 35

Embarazo: Embarazo Categoría C No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Brexell Plus® Ca+ 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. 5252

Lactancia: Se desconoce si el Ibandronato es excretado en leche humana.

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

REACCIONES ADVERSAS.

En los estudios efectuados, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no llevaron a la discontinuación. La incidencia de los eventos adversos serios fue de 20% en el grupo placebo y de 23% en el grupo de toma diaria de 2,5 mg de Ibandronato. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos fue aproximadamente del 17% tanto en el grupo de 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 efectos adversos del sistema digestivo.

Dosis única mensual: Comparando Ibandronato 2,5 mg una vez al día con Ibandronato 150 mg una vez al mes en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, los perfiles de seguridad y tolerabilidad totales de los dos regímenes orales fueron similares. Pacientes con historia previa de enfermedad gastrointestinal, incluyendo pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y pacientes con dispepsia o reflujo controlado por medicación no hay 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.

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 de escleritis.

Flatulencia, constipación, náuseas. En caso de tratamientos prolongados o dosis muy elevadas, puede observarse hipercalcemia e hipercalciuria, así como hipofosfatemia.

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

SOBREDOSIFICACIÓN.

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (0-11) 962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (0-11) 4654-6648/65 -7777.

trb pharma s.a.

MARIA JOSÉ VILLARAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE REPARACIÓN Y COMERCIO EXTERNO

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

PRESENTACIÓN.

Envases conteniendo 1 comprimido redondo recubierto de ácido ibandrónico + 30 comprimidos oblongos ranurados de calcio elemental y vitamina D3

5252

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar los comprimidos en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Ácido Ibandrónico Certificado 53.635

Calcio elemental + Vitamina D3 Certificado 36.844

Comprimidos elaborados en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María José Villarraza, Bioquímica-Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

trb pharma s.a.

MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENSHI
DIRECTOR AFIDELADO