



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-30934577-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-30934577-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ADROMUX / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACIDO IBANDRONICO 150 mg; aprobada por Certificado N° 53.880.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ADROMUX / ACIDO IBANDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACIDO IBANDRONICO 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-47464286-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-47464392-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.880, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-30934577-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.09.29 00:35:46 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.29 00:35:49 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **ADROMUX® ACIDO IBANDRONICO 150 mg Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de ADROMUX® contiene:

Acido ibandronico (como ibandronato monosódico monohidrato 168,75 mg).....	150 mg
Celulosa microcristalina .....	210 mg
Almidón pregelatinizado .....	51 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	2,25 mg
Estearil fumarato de sodio .....	9 mg
Croscarmelosa sódica .....	9 mg
Opadry YS-1-7003 blanco .....	5 mg
Opadry YS-7006 clear .....	3,086 mg
Polietilenglicol 6000 .....	0,37 mg
Candurin Silver Lustre .....	1,543 mg

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

#### **1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**

Se ha comunicado reacción adversa muy rara denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con ácido ibandronico para osteoporosis. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento. Es importante tratar de prevenir el desarrollo de

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT

ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones. Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico en caso de:

- tener problemas en la boca o dientes, o sea una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción planificada de los dientes.
- no realizar un cuidado dental rutinario o si no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo.
- haber sido previamente tratado/a con un bifosfonato.
- estar tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona)
- padecer cáncer.

## **2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?**

Se le ha recetado Adromux® (ácido ibandronico) para tratar su osteoporosis posmenopáusica porque tiene un riesgo elevado de sufrir fracturas. La osteoporosis consiste en un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, que es frecuente entre las mujeres después de la menopausia. Puede evitar la pérdida de hueso y aumentar la masa del su masa ósea en la mayoría de las mujeres que lo toman. Ayuda a reducir los casos de rotura de huesos (fracturas).

## **3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Adromux® y durante el tratamiento?**

*¿Quiénes no deben tomar Adromux® ?*

*No tome Adromux® si:*

- es alérgico a ácido ibandronico o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, calcio bajo en sangre).
- tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos como estrechamiento de esófago.
- está embarazada o planea estarlo, o está amamantando a su bebé.
- es menor de 18 años.
- no puede permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos una hora seguida (60 minutos) al tomar el medicamento.

*¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar/usar Adromux® ?*

Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico si:

- tiene problemas en la boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada,
- si no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo,
- si es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales),

- si ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas),
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona),
- si tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Adromux®.

Mientras esté en tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con ácido ibandronico.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en la boca o dientes, tales como pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Algunas personas precisan cuidados especiales durante el tratamiento con ácido ibandronico. Consulte a su médico:

- si padece algún trastorno del metabolismo mineral (por ejemplo, carencia de vitamina D).
- si tiene algún problema en los riñones.
- si tiene cualquier problema al tragar o problemas digestivos.

Se puede producir irritación, inflamación o ulceración de la garganta/tubo por donde pasan los alimentos (esófago) a menudo con síntomas de dolor intenso en el pecho, dolor intenso después de tragar comida y/o bebida, náuseas intensas o vómitos, especialmente si los pacientes no beben un vaso de agua y/o si se tumban antes de que transcurra una hora tras la toma de Adromux®.

Si desarrolla estos síntomas, deje de tomar Adromux® e informe a su médico inmediatamente.

Embarazo y lactancia: Adromux® es sólo para uso en mujeres postmenopáusicas y no debe ser tomado por mujeres en edad fértil. No tome Adromux® si está embarazada o si está dando el pecho a su bebé.

Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento

*¿Puedo tomar Adromux® con otros medicamentos?*

Informe a su médico si Ud. está tomando:

- Suplementos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio ya que posiblemente podrían influir en los efectos de ácido ibandrónico.
- Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como ibuprofeno, diclofenaco sódico y naproxeno) que pueden irritar el estómago y el intestino; al igual que el ácido ibandrónico. Por lo tanto, tenga mucho cuidado cuando tome analgésicos o antiinflamatorios al mismo tiempo que Adromux®.

#### **4) ¿Cómo debo tomar Adromux® ?**

La vía de administración de este producto es oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Adromux® indicadas por su médico.

La dosis recomendada de Adromux® es 1 comprimido al mes.

##### *Cómo tomar el comprimido mensual:*

Es importante que siga con atención estas instrucciones. Están diseñadas para que Adromux® llegue rápido al estómago y ocasione menos irritación.

Tome un comprimido de Adromux® 150 mg una vez al mes.

Elija el día del mes que le resulte más fácil de recordar. Puede elegir la misma fecha (ya sea el primer día de cada mes) o siempre el mismo día (como el primer domingo de cada mes). Elija lo que mejor se ajuste a su rutina.

Tome el comprimido de Adromux® con un mínimo de 6 horas después de la última comida. Tome el comprimido de Adromux® después de levantarse de la cama y antes de desayunar o de ingerir líquidos (con el estómago vacío).

Trague el comprimido con un vaso de agua. No lo tome con agua mineral; solo con agua potable de la canilla. Trague el comprimido entero, no lo mastique, triture ni lo disuelva dentro de la boca.

Durante la hora siguiente (60 minutos) después de haber ingerido el comprimido no se acueste; si no permanece erguida (de pie o sentada), parte del medicamento podría volver al esófago; no coma nada, no beba nada (salvo agua, si la necesita), no tome ningún otro medicamento.

Después de esperar 1 hora, podrá tomar el desayuno y la primera bebida del día. Una vez que haya comido, puede, si lo desea, recostarse y tomar los demás medicamentos que necesite.

##### *Continuación del tratamiento con Adromux®:*

Es importante que tome Adromux® todos los meses, hasta que se lo indique el médico. Tras 5 años de tratamiento con Adromux®, contacte con su médico para saber si debe seguir con el tratamiento.

##### *¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?*

Si olvida tomar el comprimido en la mañana del día que ha elegido, no ingiera el comprimido más tarde. En su lugar, consulte su calendario para ver cuando le corresponde tomar su próxima dosis:

- Si olvida tomar su dosis el día señalado y su próxima dosis es dentro de 1 a 7 días: Nunca tome dos comprimidos de Adromux® dentro de la misma semana. Espere hasta que le corresponda tomar la siguiente dosis y tómela de manera habitual, después vuelva a tomar un comprimido al mes según los días marcados en su calendario.
- Si olvida tomar su dosis el día señalado y si su próxima dosis es dentro de más de 7 días: tome un comprimido la mañana siguiente al día que recuerde que olvidó la dosis, después vuelva a tomar un comprimido al mes según los días marcados en su calendario.

*¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?*

Si ha ingerido por error más de un comprimido de Adromux®, beba un vaso entero de leche y comuníquese de inmediato a su médico.

No se induzca el vómito ni se acueste porque el Adromux® puede irritar su esófago.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**

**Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones”.**

### **5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Adromux®?**

Al igual que todos los medicamentos, Adromux® puede producir efectos adversos; aunque no todas las personas los sufran.

Los más frecuentes, que afectan a 1 de cada 10 personas, son: dolor de cabeza, acidez de estómago, molestias al tragar, dolor de estómago o intestinal (puede ser debida a la inflamación del estómago), indigestión, náusea, diarrea, calambres musculares, rigidez en las articulaciones y extremidades. Síntomas similares a la gripe, incluyendo fiebre, temblores y escalofríos, dolor de huesos, muscular y de articulaciones. Pueden observarse rara vez: dolor o úlceras en la boca o en la mandíbula; reacción alérgica severa en la piel. Consulte a su médico si usted tiene dolor, infección y/o le supura el oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Consulte con su médico si los efectos empeoran o duran más de un par de días.

Hay otros efectos adversos poco frecuentes, afectan a 1 de cada 100 personas, que son: mareos, flatulencias (gases, sentirse hinchado), dolor de espalda, sentirse cansado y agotado, y ataques de asma.

También se describieron efectos adversos graves que puede que necesiten un tratamiento médico urgente, por lo tanto informar al médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

- Dolor grave en el pecho, dolor fuerte después de ingerir alimentos o líquidos, náuseas intensas o vómitos, dificultad para tragar. Puede tener una inflamación

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT

grave de la garganta/esófago, posiblemente con llagas o constricción de la garganta o del esófago.

*Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):*

- picor, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, con dificultad para respirar,
- dolor ocular persistente e inflamación,
- dolor nuevo, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle. Puede estar sufriendo los primeros signos de una posible fractura inusual del hueso del muslo.

*Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):*

- dolor o úlceras en la boca o en la mandíbula. Pueden ser síntomas precoces de problemas graves de mandíbula (necrosis (muerte del tejido óseo) del hueso de la mandíbula),
- reacción alérgica grave o potencialmente mortal,
- reacciones adversas graves en la piel,
- consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura y/o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Estos no son todos los efectos adversos de Adromux®, para más información consulta a su médico.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

## **6) ¿Cómo debo conservar Adromux®?**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Este folleto resume la información más importante de Adromux®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños. No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado. Ud. puede tomar Adromux® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Adromux® luego de la fecha de vencimiento.

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**GADOR S.A.** Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.880.

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-30934577 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.23 15:38:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.23 15:38:37 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **ADROMUX® ACIDO IBANDRONICO 150 mg Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### **COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de ADROMUX® contiene:

Acido ibandronico (como ibandronato monosódico monohidrato 168,75 mg) .....	150 mg
Celulosa microcristalina .....	210 mg
Almidón pregelatinizado .....	51 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	2,25 mg
Estearil fumarato de sodio .....	9 mg
Croscarmelosa sódica .....	9 mg
Opadry YS-1-7003 blanco .....	5 mg
Opadry YS-7006 clear .....	3,086 mg
Polietilenglicol 6000 .....	0,37 mg
Candurin Silver Lustre .....	1,543 mg

#### **Acción terapéutica**

Inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico.

CODIGO ATC: M05B A 06

#### **Indicaciones**

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

#### **Propiedades farmacológicas**

El ibandronato inhibe la actividad osteoclástica y reduce la resorción y el recambio óseo. Su acción sobre el tejido óseo se basa en su afinidad por la hidroxiapatita, la cual forma parte de la matriz mineral del hueso.

Reduce la elevada tasa de recambio óseo en las mujeres posmenopáusicas, produciendo ganancia de masa ósea.

#### *Absorción*

La absorción del ibandronato se produce en el tracto gastrointestinal superior.

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT

El pico máximo de concentración plasmática se obtiene entre las 0,5 hs. y las 2 hs. (mediana: 1 hora) en mujeres posmenopáusicas sanas y en ayunas después de una dosis oral. La biodisponibilidad oral promedio de 2,5 mg de ibandronato fue de aproximadamente 0,6% comparada con la administración intravenosa. La biodisponibilidad oral es reducida en un 90% cuando ibandronato es administrado concomitantemente con un desayuno estándar sin embargo no se ha demostrado disminución de su biodisponibilidad oral cuando éste es tomado al menos 60 minutos antes del desayuno. En consecuencia, la ingesta de alimentos y bebidas (excepto agua de la canilla) antes de los 60 minutos de la toma de ibandronato, reduce su biodisponibilidad y el efecto sobre la densidad mineral ósea.

#### *Distribución*

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

#### *Metabolismo*

El ibandronato no experimenta metabolismo hepático y no inhibe el sistema del citocromo P450. El ibandronato se elimina mediante excreción renal. No hay evidencias de que ibandronato sea metabolizado en humanos.

#### *Eliminación*

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

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

La depuración total de ibandronato oscila entre 84 y 160 ml/minuto y el clearance renal representa un 50 a 60% del total y se relaciona con el de creatinina.

#### *Poblaciones especiales:*

##### *Pediátricos*

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

### *Geriátricos*

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

### *Sexo*

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

### *Razas*

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

### *Insuficiencia renal*

La eliminación renal del ibandronato en pacientes con insuficiencia renal se encuentra proporcionalmente relacionada con el clearance de creatinina (CLcr).

Después de la administración intravenosa de una dosis única de 0,5 mg de ibandronato, los pacientes con valores de CLcr entre 40 y 70 mL/min presentaron 55 % mayor exposición ( $AUC_{\infty}$ ) que los sujetos con CLcr >90 mL/min. Los pacientes con CLcr <30 mL/min presentaron una exposición dos veces mayor que los sujetos sanos.

### *Insuficiencia hepática*

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

## **Posología/Dosificación - Modo de administración**

La posología para el tratamiento y prevención de las osteoporosis posmenopáusicas es de 1 comprimido de 150 mg por mes tomado a intervalos regulares, preferentemente el mismo día de cada mes.

- Para maximizar la absorción y el beneficio ADROMUX® debe ser tomado al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (diferente al agua) del día, o antes de tomar cualquier otra medicación, incluyendo calcio, antiácidos, suplementos o vitaminas.
- Para facilitar la llegada al estómago y por lo tanto reducir la potencial irritación esofágica, los comprimidos deben ser tragados enteros con un vaso lleno de agua de la canilla mientras el paciente está parado o sentado en posición erecta. Los pacientes no deben acostarse durante los 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®.
- Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, los 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®.
- El agua de la canilla es la única bebida que debe ser tomada con ADROMUX®. 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 que puede producirse una ulceración orofaríngea.

- El comprimido de ADROMUX® debe ser tomado en la misma fecha cada mes (es decir, a intervalos regulares de 30 días).
- El paciente no debe tomar 2 comprimidos de ADROMUX® en una misma semana.
- Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá tomar el comprimido de ADROMUX® en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día programado originalmente.
- Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a ibandronato o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula. Hipocalcemia no corregida. Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia.

Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos.

### **Advertencias**

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

### **Precauciones**

#### *Generales*

Una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante para todos los pacientes. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y Vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el uso de ibandronato en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min). La biodisponibilidad oral de ácido ibandrónico disminuye en general con la ingesta de alimentos. Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes como aluminio, magnesio y hierro, y la leche, pueden interferir en la absorción de ácido ibandrónico. Se recomienda ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar ácido ibandrónico y su mantenimiento durante una hora después.

#### *Metabolismo mineral*

La hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo deberían contar con un tratamiento efectivo antes de comenzar la terapia con ibandronato. Es importante la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes a fin de prevenir la

hipocalcemia. Se han informado casos de hipocalcemia posteriores a su comercialización.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Los bisfosfonatos orales en general han sido asociados a alteraciones del tracto gastrointestinal superior tales como esofagitis, disfagia y úlceras de esófago o gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurriesen o se intensificaran, síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez.

Como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda su uso en pacientes con daño renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min.)

#### *Osteonecrosis del conducto auditivo externo*

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

#### *Osteonecrosis de mandíbula*

La osteonecrosis, principalmente en la mandíbula, se ha producido en pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa y en la mayoría de los casos se trataba de pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos, aunque algunos ocurrieron en pacientes tratados por vía oral, con osteoporosis posmenopáusica o con otros diagnósticos.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la osteonecrosis incluyen diagnóstico de cáncer, terapias asociadas al cáncer (por ejemplo: corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y desórdenes co-mórbidos (por ejemplo anemia, coagulopatía, infecciones, enfermedad dental preexistente).

Para aquellos pacientes que pudieran desarrollar osteonecrosis de la mandíbula se debe recomendar una buena higiene bucal, y que notifiquen cualquier síntoma bucal como movilidad dental, dolor o hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con ácido ibandronico. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de ácido ibandronico sea muy próxima. Siempre que sea posible, se debe considerar la

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT

interrupción temporal del tratamiento con ácido ibandronico hasta que se resuelvan los factores de riesgo.

#### *Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur*

En algunos pacientes tratados con bifosfonatos se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier porción de la diáfisis del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta el área supracondílea; tienen orientación transversal o son cortas y oblicuas y no hay evidencia de pulverización. No se ha establecido una relación causal, ya que estas fracturas también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han sido tratados con bifosfonatos.

Las fracturas atípicas del fémur pueden ser bilaterales y comúnmente ocurren sin que haya impacto o luego de un impacto mínimo en el área afectada. Muchos pacientes refieren dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como un dolor sordo en el muslo semanas a meses antes de que ocurra una fractura completa. Algunos reportes notan que los pacientes afectados también estaban bajo tratamiento con glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) al momento de producirse de la fractura. En todo paciente con antecedente de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y debe realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur. Los pacientes con fracturas atípicas también deben ser examinados para verificar si hay signos o síntomas de fractura en el miembro contralateral.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonatos hasta que los riesgos y beneficios puedan ser evaluados en forma individual.

#### **Interacciones Farmacológicas**

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

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

- Antiácidos, suplementos de calcio, o productos conteniendo cationes multivalentes (por ejemplo aluminio, hierro, magnesio o vitaminas): pueden interferir con la absorción de ibandronato y por ello deben ser tomados, por lo menos, 60 minutos después de la administración oral de ibandronato. Asimismo, los pacientes deben esperar por lo menos 60 minutos después de la toma de ibandronato para tomar cualquier otra medicación oral.
- Aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES): estos productos pueden producir irritación gastrointestinal, por lo cual deben tomarse precauciones en caso de requerirse el uso concomitante con ibandronato.
- Antagonistas de receptores de histamina H2: en estudios clínicos de interacción farmacocinética con ibandronato y ranitidina en voluntarios sanos se demostró que la administración conjunta con ranitidina produjo un aumento de la biodisponibilidad oral de ibandronato de un 20%, el cual no es considerado clínicamente relevante.

Interacciones con valores de laboratorio

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

### *Carcinogénesis*

No se detectó aumento significativo en la incidencia de tumores en ratas macho y hembra en un estudio de carcinogénesis de 104 semanas cuando se administraron dosis orales (sonda gástrica) que produjeron una exposición acumulada de 3,5 y 2 veces superiores, respectivamente, a la exposición humana con la dosis de 150 mg mensual. En un estudio de carcinogénesis de 78 semanas en ratones NMRI machos y hembras con administración de dosis orales (sonda gástrica) con exposición acumulada equivalente a 135-20 veces superiores, respectivamente, a la exposición humana a la dosis de 150 mg mensual, no se encontraron hallazgos significativos de tumores relacionados a la medicación. En un estudio de carcinogénesis en ratones NMRI machos y hembras, de 90 semanas de duración con dosis orales acumuladas entre 70 a 115 veces superiores, respectivamente, a la dosis humana recomendada de 150 mg mensual, se observó una incidencia aumentada dosis-dependiente de adenoma/carcinoma subcapsular de las glándulas suprarrenales en ratones hembras, estadísticamente significativa con la dosis de 80 mg/kg/día (115 veces superior en relación a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, considerando AUC), desconociéndose la relevancia clínica en humanos de tal hallazgo.

### *Mutagénesis*

No se detectaron evidencias sobre potencial mutagénico o clastogénico de ibandronato en estudios de mutagénesis bacteriana in vitro (ensayo de Ames), estudio sobre mutagénesis en mamíferos en células V79 de hámsters chinos, y estudios de aberración cromosómica en linfocitos humanos periféricos, con y sin activación metabólica. No se detectó genotoxicidad en los ensayos in vivo sobre daño cromosómico en micronúcleos de ratones.

### *Toxicidad reproductiva*

No se observaron signos de teratogénesis ni toxicidad fetal en ratas y conejos tratados con ibandronato por vía oral ni efectos sobre la primera generación de descendientes. La toxicidad reproductiva observada en animales de experimentación fue similar a la de otros bisfosfonatos e incluyó interferencia con el parto natural y afectación de fertilidad. En ratas hembra que recibieron dosis orales equivalente a 13 veces la exposición humana con la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, se observó disminución de la fertilidad, del número de cuerpos lúteos y sitios de implantación.

En ratas hembras tratadas con dosis orales elevadas, se registraron muertes maternas en el momento del alumbramiento en todos los grupos de dosis. La pérdida perinatal de crías en hembras estuvo probablemente relacionada a distocia materna. Se observó una baja incidencia de pérdida posterior a la implantación en ratas tratadas desde los 14 días anteriores al apareamiento hasta la lactancia o durante la gestación, solamente con las dosis elevadas que causan distocia materna y mortalidad de las parturientas. También se ha observado mortalidad de las parturientas con otros bisfosfonatos, lo cual

IF-2020-31192645-APN-DGA#ANMAT



parece ser un efecto de clase relacionado con la inhibición de la movilización del calcio desde el compartimiento óseo que provoca hipocalcemia y distocia.

La exposición de ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó un aumento de la incidencia fetal del síndrome de UPR (ureteropielorrenal) a una dosis elevada oral  $\geq 10$  mg/kg/día. Se observó también un deterioro del desarrollo neuromuscular de la cría (test Cliff).

En conejas preñadas tratadas con dosis orales elevadas durante la gestación, se observó mortalidad materna relacionada con la dosis y se asociaron a edema pulmonar y hemorragia. No se observaron anomalías fetales significativas.

#### *Embarazo: Categoría C:*

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

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ibandronato no debe ser usado durante el embarazo a menos que, el potencial beneficio justifique el riesgo potencial para la madre y el feto.

#### *Lactancia*

Se desconoce si ibandronato se excreta a través de la leche materna humana. Debido a que muchas drogas si lo hacen, se debe tener precaución cuando ibandronato se administra a mujeres en período de lactancia. En ratas, se detectó ibandronato en la leche materna. Las concentraciones en leche promediaron 1,5 veces las concentraciones plasmáticas.

#### *Uso pediátrico*

No se ha establecido la eficacia o seguridad en niños.

## **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más graves notificadas son la reacción anafiláctica/shock, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis mandibular, osteonecrosis del conducto auditivo externo, irritación gastrointestinal, inflamación ocular.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas seudogripales. Estos síntomas están típicamente asociados a la primera dosis, generalmente son de corta duración, de intensidad leve o moderada, y que se suelen resolver con la continuación del tratamiento sin requerir medidas adicionales. En la tabla 1 se presenta una visión general de las reacciones adversas. La seguridad del tratamiento oral con 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, se evaluó entre 1.251 pacientes tratados en 4 ensayos clínicos controlados con placebo; proviniendo la gran mayoría de pacientes del ensayo pivotal a tres años sobre fractura (MF4411).

En un ensayo a dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de ácido ibandrónico 150 mg dosis mensual y 2,5 mg de ácido ibandrónico administrados diariamente, fue similar. El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa, representó un 22,7% y un 25,0% para ácido ibandrónico 150 mg dosis mensual tras uno y dos años respectivamente. En la mayor parte de los casos no fue necesaria la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas están listadas de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencia están definidas utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III BM16549 y MF4411 y experiencia postcomercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron 150 mg de ácido ibandrónico una vez al mes o 2,5 mg de ácido ibandrónico diariamente.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy Raras</b>
Trastornos del sistema inmunológico		Exacerbación del asma	Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/shock anafiláctico*†
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*†	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, vómitos, flatulencia.	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Edema facial, Urticaria Angioedema, Edema facial, Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas subtrocantericas o diafisarias del fémur†	Osteonecrosis de la mandíbula*†, osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Enfermedad similar a la gripe*	Fatiga		

\*Ver más información abajo

† Identificados en experiencia tras comercialización.

### *Efectos adversos gastrointestinales*

En el ensayo de tratamiento con la dosis mensual se incluyeron las pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal incluyendo las pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y las pacientes con dispepsia o reflujo controlado con medicación. No se observó diferencia en la incidencia de las reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior entre las pacientes tratadas con 150 mg de ácido ibandronico dosis mensual y las tratadas con dosis diarias de 2,5 mg de ácido ibandronico.

### *Síndrome pseudogripal*

El síndrome pseudogripal incluye todos los acontecimientos como reacción de fase aguda o síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito, o dolor en los huesos.

### *Osteonecrosis de la mandíbula*

Se han notificado casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido ibandronico. Se han notificado casos de ONM durante la experiencia post-comercialización de ácido ibandronico.

### *Inflamación ocular*

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, epiescleritis y escleritis con el tratamiento con ácido ibandronico. En algunos casos, estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento con el ácido ibandronico .

### *Reacción/shock anafiláctico*

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos fatales, en pacientes tratados con ácido ibandronico por vía intravenosa.

### **Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:**

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

### **Sobredosificación**

Puede producirse dispepsia, esofagitis, gastritis, hipocalcemia, hipofosfatemia, úlcera gastroesofágica, malestar estomacal. No hay un antídoto específico, el tratamiento es sintomático y de apoyo. Se deberían suministrar leche o antiácidos para interaccionar y fijar a ibandronato.

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

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.**

**Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.**

### **Presentación/es**

Envases conteniendo 1, 2, 3 y 50 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

### **Condiciones de conservación y almacenamiento**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**GADOR S.A.** Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.880.

Fecha de última revisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-30934577 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.23 15:38:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.23 15:38:18 -03:00