

TABTIL 150 - Ácido Ibandrónico 150 mg (como Ibandronato monosódico monohidrato)



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA



Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Tabtil 150

Ibandronato monosódico monohidrato (equivalente a 150,0 mg de ácido ibandrónico) 168,8 mg.

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 12,0 mg, polietilenglicol 6000 1,0 mg, dióxido de titanio 2,0 mg, dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, polivinilpirrolidona K30 12,0 mg, crospovidona 25,0 mg, celulosa microcristalina PH101 100,0 mg, ácido esteárico purificado 10,0 mg, Lactosa monohidrato 179,2 mg.

Acción terapéutica

TABTIL 150 (Ibandronato monosódico monohidrato) es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

Código ATC

MO5BA06

Indicaciones

TABTIL 150 está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas.

Descripción

El nombre químico para el Ibandronato monosódico es 3 (N-metil-N-pentil) amino-1-dioxipropano-1.1-ácido difosfonico, sal monosódica, con la fórmula molecular $C_9H_{22}NO_7P_2Na$.

Mecanismo de acción

La acción del Ibandronato sobre el tejido óseo está basada en su afinidad por la hidroxiapatita, la cual es parte de la matriz mineral del hueso. El Ibandronato inhibe la actividad osteoclástica y reduce la resorción y el turnover óseo. En las mujeres postmenopáusicas, al reducir el turnover lleva a una ganancia neta de la masa ósea.

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 post menopáusicas. 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 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-óseo.

Efecto sobre la fractura vertebral

El Ibandronato 150 mg una vez al mes 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 aumento significativamente la DMO en la columna lumbar y la cadera en relación al tratamiento con placebo.

Histología ósea

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

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 6.5 a 2 horas en mujeres posmenopáusicas sanas, en ayunas. La absorción está alterada por la comida y las bebidas (excepto agua corriente). No hay reducción significativa de la biodisponibilidad cuando el Ibandronato es tomado al menos 60 minutos antes de las comidas. Sin embargo tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) están reducidos 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 de que el Ibandronato se metabolice en humanos.

Eliminación

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

La eliminación plasmática del Ibandronato es multifásica. Su clearance renal y la distribución dentro del hueso cuentan para una declinación de las concentraciones plasmáticas rápida y temprana, alcanzando el 140% de la Cmax 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 Ibandronato de 150 mg sobre la administración oral en mujeres posmenopáusicas 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 posmenopáusicas 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.

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de TABTIL 150 para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es de un comprimido de 150 mg una vez al mes en la misma fecha cada mes. El comprimido debe tomarse preferiblemente el mismo día de cada mes.

TABTIL 150 debe tomarse después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).

Se deberá indicar a los pacientes que, en caso de olvido de una dosis, tomen un comprimido de TABTIL 150 la mañana siguiente al día que recuerden que olvidaron la dosis, a menos que les queden 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis.

Después los pacientes deberán volver a tomar su dosis el mismo día del mes que iniciaron originalmente el tratamiento.

Si les quedaran de 1 a 7 días para la administración de la siguiente dosis, los pacientes deberán esperar hasta la próxima dosis y entonces continuarán tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida.

No se deben tomar dos comprimidos en una misma semana.

Si el aporte dietético es insuficiente, se debería indicar el uso de suplementos de calcio y/o vitamina D.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales del uso de TABTIL 150 para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Pacientes con insuficiencia renal: no se recomienda el uso de TABTIL 150 en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, debido a que la experiencia clínica es limitada.

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el clearance de creatinina es mayor o igual de 30 ml/min.

Pacientes con alteraciones de la función hepática: no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada (>65 años): no se requiere ningún ajuste de dosis.

Forma adecuada de administración:

· Para maximizar la absorción y el beneficio clínico, TABTIL 150 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, los comprimidos de TABTIL 150 deben ser tragados enteros con un vaso lleno (180-240 ml) de agua de la canilla mientras el paciente está parado o sentado en posición erecta. Los pacientes no deben acostarse por los siguientes 60 minutos después de tomar TABTIL 150.

· El agua de la canilla es la única bebida que debe ser tomada con TABTIL 150.

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.

· Los pacientes no deben acostarse o recostarse hasta que haya pasado al menos una (1) hora de la ingestión del comprimido para evitar una posible lesión esofágica.

· El comprimido de 150 mg de TABTIL 150 debe ser tomado en la misma fecha cada mes.

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

Poblaciones especiales

Pediatría:

La farmacocinética del Ibandronato no ha sido estudiada en pacientes < 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.

Raza:

Las diferencias de la farmacocinética relacionadas a la raza no han sido estudiadas.

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 al TABTIL 150 o a cualquiera de sus excipientes

· Hipocalcemia no corregida

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

Advertencias

TABTIL 150 como otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis y úlcera esofágica o gástrica.

Precauciones

Generales

Metabolismo Mineral:

La hipocalcemia, otras alteraciones del hueso y del metabolismo mineral deberían ser tratados efectivamente antes de comenzar la terapia con TABTIL 150. 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:

Ibandronato 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 bifosfonos 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.

Interacciones con otras drogas

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 TABTIL 150. TABTIL 150 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.

El Ibandronato no está sometido al metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El Ibandronato es eliminado por excreción renal.

Tamoxifeno:

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

Antiinflamatorios No Esteroides (AINE's):

Entre los usuarios de AINE's la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con Ibandronato fue similar a los tratados con placebo. 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 TABTIL 150.

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.

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 (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 tests 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 luteo y los sitios de implantación a una dosis oral de 16 mg/kg/día (13 veces la exposición humana a la dosis oral mensual recomendada de 150 mg, basadas en la comparación AUC).

Embarazo:

Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

TABTIL 150 no debería ser usado durante el embarazo y sólo se debería usar si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial de la madre y el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el TABTIL 150 es excretado en la leche humana.

Uso pediátrico:

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son artralgia y síntomas pseudogripales. 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 (ver párrafo “enfermedad pseudogripal”).

En el texto se muestra una lista completa de las reacciones adversas conocidas.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por categoría de frecuencia MedDRA. Se definen las categorías de frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. *Reacciones adversas ocurridas en los ensayos fase III y en la experiencia post-comercialización en mujeres postmenopáusicas que recibieron ácido ibandróico.*

Trastornos del sistema inmunológico: Poco Frecuentes: Exacerbación del asma. Raras: Reacciones de hipersensibilidad. Muy Raras: Reacción/Shock anafiláctico *†.

Trastornos del Sistema Nervioso: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco Frecuentes: Mareos.

Trastornos Oculares: raras: Inflamación Ocular *†.

Trastornos gastrointestinales:* Frecuentes: Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas. Poco Frecuentes: Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia. Raras: Duodenitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Erupción cutánea. Raras: Angioedema, Edema facial, Urticaria. Muy Raras: Síndrome de Stevens-Johnson†, Eritema multiforme†, Dermatitis bullosa†.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez musculoesquelética. Poco frecuentes: Dolor de espalda. Raras: Fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur*†. Muy Raras: Osteonecrosis mandibular*†.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuente: Enfermedad pseudogripal*. Poco Frecuente: Fatiga.

*Ver descripción más abajo.

†Identificado en la experiencia post-comercialización.

Descripción de las principales reacciones adversas:

Reacciones adversas 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.

Enfermedad pseudogripal:

El síndrome pseudogripal incluye los acontecimientos ocurridos durante la fase aguda de la reacción o síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

Osteonecrosis mandibular:

Se ha notificado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos casos han sido notificados en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, y una higiene bucal pobre.

Inflamación ocular:

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

Reacción/shock anafiláctico:

Se han notificado casos de reacción/shock anafiláctico, incluyendo eventos mortales, en pacientes tratados con ácido ibandróico intravenoso.

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.

Fracturas atípicas de fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. Durante el tratamiento prolongado con bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle.

Sobredosis

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con TABTIL 150.

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 al TABTIL 150. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debiera inducirse a vómitos y el paciente debería permanecer en posición erecta. La diálisis no es beneficiosa.

Sobredosificación

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//0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777//0800-333-0160

Hospital de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Presentaciones

Tabtil 150 / Ácido Ibandróico 150 mg presentación por: 1, 3, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso

hospitalario exclusivo.

Conservar en lugar seco y proteger de la luz, desde 15 °C hasta 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT
Certificado N° 55.993

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) C.A.B.A. · Tel: 5453-4555 · Fax: 5453-4505
FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 · farmacovigilancia@craveri.com.ar
www. craveri.com.ar · tabtil@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 04/03/2016