

REF. MT483228/13

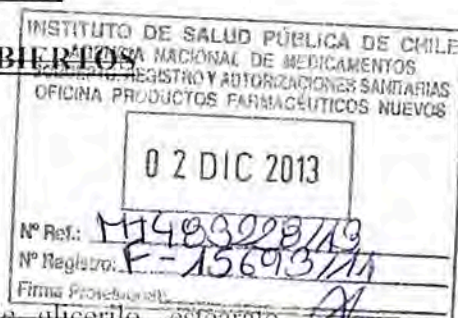
REG ISP N° F-15693/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**DRONAVAL® DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**



**COMPOSICIÓN**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Acido ibandrónico 150 mg

(Como ibandronato sódico monohidrato)

Excipientes: almidón de maíz, croscarmelosa sódica, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa monohidrato, PEG, povidona, e.s. Según última fórmula autorizada en registro sanitario actualizado.

**FARMACOLOGÍA**

**DRONAVAL® DRONAVAL**—(ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas, con mayor frecuencia en la columna vertebral, caderas y muñecas. El diagnóstico se puede confirmar mediante un hallazgo de masa ósea baja, evidencia de fracturas en las radiografías, una historial de fracturas por osteoporosis, o pérdida de altura o cifosis indicativo de fractura vertebral.

El ácido ibándronico produce cambios bioquímicos indicativos de la inhibición dosis dependiente de la resorción ósea, incluyendo la disminución de los marcadores bioquímicos de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y el c-telopéptido de colágeno tipo I).

**MECANISMO DE ACCIÓN**

La acción de ibandronato sobre el tejido óseo se basa en su afinidad por la hidroxapatita, que es parte de la matriz mineral del hueso. El ibandronato inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce la resorción e intercambio óseo. En las mujeres posmenopáusicas, se reduce la tasa de recambio óseo, lo que en promedio, se traduce en una ganancia neta de masa ósea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****PERFIL FARMACOCINÉTICO****Absorción:**

El ácido ibandrónico se absorbe en la parte alta del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas post administración oral del ácido ibandrónico en mujeres post-menopáusicas en ayunas. La biodisponibilidad oral media de 2,5 mg de ibandronato fue de aproximadamente 0,6%.

El grado de absorción se ve afectada por los alimentos o bebidas (excepto agua potable). La biodisponibilidad oral se reduce en un 90% si ibandronato se administra de forma concomitante con el desayuno en comparación con la biodisponibilidad observada en sujetos en ayunas. No hay una reducción significativa en la biodisponibilidad cuando ibandronato se toma al menos 60 minutos antes de una comida. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) se reducen cuando los alimentos o las bebidas se toman menos de 60 minutos después de una dosis de ibandronato.

**Distribución:**

Después de alcanzar la circulación sistémica, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución aparente es de 90 L y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima en un 40 % a 50 % de la dosis circulante. *In vitro* la unión a las proteínas en el plasma humano fue 90,9% a 99,5 %.

**Metabolismo:**

El ibandronato no sufre metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El ibandronato se elimina por excreción renal. No hay evidencia que el ibandronato se metaboliza en los seres humanos.

**Excreción:**

La fracción de ibandronato que no se elimina de la circulación a través de la absorción ósea, se elimina inalterado por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). Ibandronato no absorbido se excreta inalterado en las heces.

La excreción plasmática de ibandronato es multifásica. Su aclaramiento renal y distribución en los huesos contribuye a una disminución rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10% de la C<sub>max</sub> dentro de 3 u 8 horas después de una administración intravenosa u oral, respectivamente. El tiempo de vida media

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

aparente para el ibandronato es generalmente dosis-dependiente. La vida media terminal para un comprimido de 150 mg después de la administración oral a mujeres post-menopausicas variò de 37 a 157 horas.

El aclaramiento total del ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (aprox. 60 mL/min en mujeres post-menopáusicas sanas) alcanza el 50% al 60% de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina.

**Farmacocinética en poblaciones especiales****Población pediátrica**

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

**Población geriátrica**

Debido a que ibandronato no es metabolizado, la única diferencia en la excreción de ibandronato en pacientes geriátricos frente a pacientes más jóvenes son los cambios en la función renal relacionados a la edad.

**Género**

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico son similares en ambos sexos.

**Raza**

No hay datos acerca de diferencias en la farmacocinética debido a la raza.

**Pacientes con deterioro de la función renal:**

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

**Pacientes con deterioro de la función hepática:**

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con alteraciones hepáticas debido a que ibandronato no se metaboliza hepáticamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALDRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**Carcinogénesis

Datos acerca de la carcinogenicidad en donde se administraron diferentes dosis por sonda oral a ratas de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 3,5 (machos) y 2 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg); no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratas machos o hembras.

Datos de carcinogenicidad con dosis de 5, 20, ó 40 mg/kg/día administrado por sonda oral a ratones de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 135 (machos) y 20 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg), no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratones machos o hembras.

Mutagénesis

No hay evidencia de potencial mutagénico o clastogénico para ibandronato. El ibandronato no fue genotóxico en ensayos de daño cromosómico *in vivo* en micronúcleos de ratón.

Deterioro de la Fertilidad

En ratas hembras tratadas 14 días antes del apareamiento y durante la gestación, se observó disminución en la fertilidad, los cuerpos lúteos y los lugares de implantación con dosis orales de 16 mg/kg/día (dosis que equivalen a 13 veces la exposición obtenida en humanos tras la administración de una dosis oral mensual única de 150 mg).

**INDICACIONES CLÍNICAS**

~~DRONAVAL~~ DRONAVAL está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas vertebrales.

**Limitaciones de Uso**

La duración óptima de uso no se ha determinado. Todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos deben ser re-evaluados en forma periódica. Los pacientes que tienen un riesgo de fractura bajo se debe considerar la interrupción del tratamiento después de 3 a 5 años de uso. Los pacientes que discontinúan el tratamiento deben re-evaluar periódicamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALDRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

el riesgo de fractura.

**CONTRAINDICACIONES**

DRONAVAL®DRONAVAL está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
- Pacientes imposibilitados de poder permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.
- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad a ácido ibandróico o a alguno de los excipientes. Casos de anafilaxia han sido reportados.

**PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS**

DRONAVAL®DRONAVAL, como otros bisfosfonatos administrados oralmente, pueden causar irritación de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de agravamiento de una enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando DRONAVAL®DRONAVAL se administra a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (tal como esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

Se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos orales reacciones adversas esofágicas, tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación.

Su médico debe estar atento a cualquier signo o síntoma que sugiera una posible reacción esofágica y los pacientes deben ser instruidos para interrumpir DRONAVAL®DRONAVAL y buscar atención médica si desarrolla alguno de estos síntomas.

El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en los pacientes que se acuestan después de tomar bisfosfonatos orales y/o que no pueden tragar el comprimido con el vaso lleno de agua recomendado, y/o que siguen tomando bisfosfonatos orales después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante que las instrucciones completas de administración sean recibidas y entendidas por el paciente (ver Forma de Administración). En los pacientes que no pueden cumplir con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

las instrucciones de dosificación debido a una discapacidad mental, la terapia con ácido ibandronico debe utilizarse bajo la supervisión apropiada.

**Hipocalcemia y Metabolismo Mineral**

Se ha informado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido ibandronico. Se recomienda tratar la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral antes de comenzar la terapia con ácido ibandronico. Instruya a los pacientes a tomar suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético de estos elementos es insuficiente.

**Dolor Musculoesquelético**

Severo y en ocasiones incapacitante dolor de huesos, de articulaciones y/o muscular ha sido reportado en pacientes que toman ácido ibandronico y otros bifosfonatos (ver Reacciones Adversas). El tiempo de aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses después de comenzar con el medicamento. La mayoría de los pacientes aliviaron los síntomas después de interrumpir. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas cuando fue expuesto de nuevo al mismo medicamento u otro bisfosfonato. Considere la posibilidad de suspender el uso si se presentan síntomas graves.

**Osteonecrosis de Mandíbula**

La osteonecrosis de mandíbula (ONM por sus siglas), que puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales con retraso en la cicatrización, y se ha informado en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo el ácido ibandronico. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis de mandíbula incluyen procedimientos invasivos dentales (por ejemplo, extracción de dientes, implantes dentales, cirugía), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, corticosteroides), higiene oral deficiente y trastornos co-mórbidos (por ejemplo, enfermedad periodontal y/u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección, prótesis mal ajustadas). El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con la duración de la exposición a bifosfonatos.

Para los pacientes que requieran intervenciones dentales invasivas, la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos puede reducir el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante y/o cirujano dental debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según el beneficio versus riesgo.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bifosfonatos deben recibir atención por un cirujano dental. En estos pacientes, una extensa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

cirugía dental para el tratamiento de la ONM puede agravar la situación. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos debe considerarse sobre la base de la evaluación beneficio versus riesgo.

**Fracturas Femorales Inusuales**

Han sido reportados en pacientes tratados con bifosfonatos fracturas inusuales de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral. La causalidad no ha sido establecida debido a que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que presenta dolor en la ingle o el muslo se debe sospechar de tener una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Los pacientes que presentan una fractura atípica también se deben evaluar los síntomas y signos de fractura de la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con bisfosfonato, y evaluar el riesgo/beneficio de la terapia para el paciente.

**Insuficiencia Renal Grave**

El uso de ácido ibándronico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min).

**Uso Geriátrico**

No se observaron diferencias en eficacia o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos no puede ser descartada.

**Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no se ha establecido.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Embarazo: Categoría C.** No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandrónico en mujeres embarazadas. El ácido ibandrónico debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Lactancia:** Se desconoce si el ácido ibandrónico se excreta en la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandrónico en la leche después de su administración intravenosa. No se recomienda el uso de ibandronato durante la lactancia.

**REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad del ácido ibandrónico en el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica fue evaluada en pacientes entre 41 y 82 años reportándose las siguientes reacciones adversas: dolor de espalda, dolor en las extremidades, astenia, reacciones alérgicas, dispepsia, diarrea, problemas dentales, vómitos, gastritis, mialgia, trastornos en las articulaciones, artritis, dolor de cabeza, mareos, vértigo, infecciones respiratorias, bronquitis, neumonía, faringitis, infecciones en el tracto urinario.

Reportes en la literatura médica indica que los bisfosfonatos pueden ser asociados con inflamación ocular como iritis y escleritis. En algunos casos, estos eventos se resolvieron al discontinuarse el bifosfonato.

**Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización del ácido ibándronico. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas/shock, en algunos casos fatal, angioedema, broncoespasmo, asma, rash, hipocalcemia, dolores musculoesquelético, osteonecrosis mandibular, fracturas femorales atípicas.

**INTERACCIONES****Suplementos de calcio/antiácidos**

Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio, hierro) son propensos a interferir con la absorción del ácido ibándronico. Por lo tanto, se debe instruir a los pacientes tomar DRONAVAL® al menos 60 minutos antes de los medicamentos orales, incluyendo los medicamentos que contienen cationes multivalentes (como los antiácidos, los suplementos o vitaminas). Además, los pacientes deben esperar por lo menos 60 minutos después de la administración antes de tomar otros medicamentos por vía oral.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Aspirina/AINES**

Debido a que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina y los bifosfonatos son asociados con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución con el uso concomitante de aspirina o AINES con DRONAVAL®

**Pruebas de laboratorio clínico**

Los bisfosfonatos son conocidos por interferir con el uso de agentes utilizados en imágenes óseas. No hay estudios específicos con ibandronato.

**SOBREDOSIS - TRATAMIENTO**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de ácido ibandrónico. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras).

**Tratamiento general de la sobredosis:**

Se debe administrar leche o antiácidos que se fijan al ácido ibandrónico. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente deberá permanecer totalmente erguido. La diálisis podría no ser beneficiosa.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA**

Vía oral

**Dosis:** según prescripción médica.

**Dosis usual adultos:**

Administrar 150 mg una vez al mes (tomar el mismo día de cada mes).

**Instrucciones Importantes de Administración**

Instruir a los pacientes a hacer lo siguiente:

- Tome DRONAVAL® DRONAVAL al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (excepto agua) del día o antes de tomar cualquier medicamento o suplemento oral, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas para maximizar la absorción y el beneficio clínico. Evitar el uso de agua con suplementos incluyendo agua mineral, ya

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALDRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

que pueden tener una mayor concentración de calcio.

- Trague enteros los comprimidos de ~~D~~RONAVAL®DRONAVAL con un vaso lleno de agua, mientras esté de pie o sentado en posición vertical para reducir la posibilidad de irritación esofágica. Evite acostarse durante 60 minutos después de tomar ~~D~~RONAVAL®DRONAVAL. No mastique ni chupe el comprimido debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- No coma, ni beba nada, excepto agua, ni tome otros medicamentos durante por lo menos 60 minutos después de tomar ~~D~~RONAVAL®DRONAVAL.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DRONAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Bibliografía

1. Folleto producto ácido ibandrónico, publicado por la FDA. Abril 2013.

Fabricado y distribuido en **Chile** por Laboratorios Saval S.A. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4.600. Santiago. [www.saval.cl](http://www.saval.cl).

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada.

Presentación:

DRONAVAL<sup>®</sup> DRONAVAL: Estuche de cartulina impreso que contiene porta blister (cartera) de cartulina impreso con comprimidos en blister con 1 ó 3 comprimidos recubiertos.

Es posible que no todas las presentaciones de DRONAVAL<sup>®</sup> DRONAVAL estén disponibles en todos los países.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

