

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 1

Producto N° lmed-371

Versión : 1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1.- Denominación:**

**Descripción de la presentación en un Pack para terapia combinada:**

Corresponde a una asociación de dos medicamentos complementarios en el tratamiento e y prevención de la osteoporosis: Acido Ibandrónico, fijador de calcio y una asociación de Carbonato de Calcio y Vitamina D como fuente de calcio.

**Nombre:** DARMAS CD

**Componentes:**

- A.- Principio activo:** Ibandronato Sódico  
**Forma Farmacéutica:** Cápsulas Blandas
- B.- Principios activos:** Carbonato de calcio  
Colecalciferol (Vitamina D<sub>3</sub>)  
**Forma Farmacéutica:** Cápsulas

**2.- Composición:**

**A.- Cada cápsula blanda de Acido Ibandrónico contiene:**

Acido Ibandrónico 150 mg  
(como Ibandronato sódico monohidrato )  
Excipientes: Dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol, 8-Macrogol Caprílico, Polividona, Macrogol E-3350

**B.- Cada cápsula de Calcio + Vitamina D<sub>3</sub> contiene:**

Carbonato de calcio (Equivalente a Ca elemental) 500 mg  
Colecalciferol (Equivalente a Vitamina D<sub>3</sub>) 400 UI  
Excipientes: Polividona, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnésio, lactosa monohidrato.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**3.- Categoría:**

Inhibidor de la resorción ósea asociado a Calcio y Vitamina D.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE  
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL  
SUBDEPTO REGISTRO  
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

15 MAR 2010

N° Ref 8526/09

N° Registro E-S/10

Firma Profesional.

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 2

Producto N° Imed-371

Versión : 1

**4.- Indicaciones:**

~~Tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica. La asociación de Ibandronato de sodio con Calcio + Vitamina D expandidos en un envase único (Pack) y conteniendo 28 cápsulas de Calcio + Vitamina D y 1 cápsula de Ibandronato sódico, tiene como propósito específico proveer un tratamiento integral preventivo o curativo para la osteoporosis, en mujeres postmenopáusicas o perimenopáusicas.~~

~~Ibandronato 150 mg está indicado en las mujeres para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, confirmada por los valores de masa ósea y/o por la presencia o antecedentes de fracturas osteoporóticas, con el fin de reducir el riesgo de fracturas.~~

~~Prevención de la osteoporosis en personas propensas: la pérdida de masa ósea es especialmente significativa en las mujeres post-menopáusicas menores de 60 años.~~

~~Existen factores predisponentes tales como antecedentes familiares de osteoporosis, menopausia precoz, fractura previa, recambio óseo acelerado, DMO baja (al menos 1.0 DS por debajo de la media premenopáusica), constitución asténica, la raza blanca o asiática, tabaquismo, se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas. Otros factores: consumo excesivo de alcohol, ingesta pobre de Calcio y vitamina D, tratamientos con corticosteroides. La presencia de estos factores de riesgo puede ser importante al considerar el uso de Ibandronato para prevenir la osteoporosis.~~

~~Calcio asociado a Vitamina D está indicado en estados que incrementan la demanda metabólica de calcio y vitamina D, tales como en mujeres durante el climaterio (antes y después de la menopausia), embarazo y lactancia, niños y en adolescentes. También está indicado como tratamiento preventivo y/o coadyuvante de la osteoporosis, osteoporosis perimenopáusica, así como en el raquitismo, osteomalacia y tetania; aportando el calcio necesario para la osteogénesis, favoreciendo la mineralización de la matriz ósea.~~

**5.- Posología:**

Ibandronato: La cápsula de Ibandronato 150 mg se toma una vez, cada cuatro semanas y al inicio del tratamiento con el Pack Darmas CD; se recomienda, para un mejor ordenamiento y control, partir un fin de semana. Tener presente que sólo después de un lapso de 2 horas se puede ingerir la cápsula de Calcio + Vitamina D

Ibandronato debe administrarse temprano en la mañana, al menos 60 minutos antes del primer alimento o bebida del día (con excepción de agua) o de cualquier otra medicación oral y dos horas antes de los suplementos de calcio.-: La cápsula debe tragarse entera acompañada de un vaso lleno de agua sola (180 a 240 mL) y la paciente no debe acostarse hasta 60 minutos después de haber ingerido el Ibandronato. El agua sola es la única bebida que se debe tomar con Ibandronato. Adviértase que ciertas aguas minerales pueden tener concentraciones elevadas de calcio y por lo tanto no deben ser utilizadas.

Calcio + Vitamina D: Las cápsulas de Calcio + Vitamina D se toman diariamente. El estuche (Pack) provee tratamiento para cuatro semanas. El día que se inicia el tratamiento con la cápsula de Ibandronato, se debe esperar un lapso de dos horas para ingerir el Calcio

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 3

Producto N° Imed-374

Versión: 1

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**6.- Farmacología:****A.- Ibandronato:**

La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea y el aumento del riesgo de fracturas, especialmente de columna, cadera y muñecas. En el hombre, la formación y la resorción del hueso están interrelacionados; el hueso antiguo sufre la resorción y es reemplazado por el hueso nuevo formado. Después de la menopausia, en la mujer, la velocidad de resorción es mayor que la de reposición, con lo que sufre una pérdida de masa ósea, originando la osteoporosis con riesgo de fracturas.

El ácido Ibandrónico es un bisfosfonato muy potente, que pertenece al grupo de los bisfosfonatos nitrogenados, que actúa en el tejido óseo y específicamente inhibe la actividad de los osteoclastos (resorción) La acción selectiva del ácido Ibandrónico sobre el tejido óseo se debe a su alta afinidad por la hidroxiapatita, la cual constituye la matriz mineral ósea. El ácido Ibandrónico reduce la resorción ósea, sin tener efecto directo sobre la formación de los huesos; en las mujeres postmenopáusicas, el recambio óseo acelerado disminuye a los niveles premenopáusicos, con lo que se produce una ganancia neta progresiva de masa ósea. La administración diaria o intermitente del ácido ibandrónico disminuye la resorción ósea, con disminución de las concentraciones séricas y urinarias de los marcadores bioquímicos de recambio óseo, aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y descenso de la incidencia de fracturas.

**Mecanismo de acción:**

La acción del Ibandronato sobre el tejido óseo, se relacionaría con la gran afinidad hacia la hidroxiapatita, constituyente de la matriz mineral del hueso, que ha mostrado in vitro, el Ibandronato.

Ibandronato inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce la velocidad de recambio óseo y la resorción del hueso.

**B.- Calcio + Vitamina D:**

El calcio es esencial para la funcionalidad integral de los sistemas nervioso, muscular y esquelético. Interviene en la función cardiaca normal, función renal, respiración, coagulación sanguínea y en la funcionalidad de la membrana celular y en la permeabilidad capilar

La mayor fracción de calcio se encuentra en la estructura primaria del esqueleto (99%) como hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . El calcio en el hueso está en constante intercambio con el calcio plasmático.

La vitamina D es esencial para promover la absorción y utilización del calcio y del fosfato y para la calcificación normal del hueso. Junto con la hormona paratiroidea y la calcitonina, regula la concentración del calcio sérico y fosfato tanto como sea necesario. La vitamina D estimula la absorción de calcio y fosfato en el intestino delgado y moviliza el calcio del hueso. El colecalciferol es transferido al hígado donde se convierte a calciferol (25-hidroxicolecalciferol), que después es transferido a los riñones y convertido a calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol, que se cree es la forma más activa) y 24,25-dihidroxicolecalciferol.

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 4

Producto N° Imed-371

Versión : 1

**7.- Farmacocinética:****A.- Ibandronato:****FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL****Absorción:**

Después de la administración por vía oral, el ácido Ibandrónico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior: Las concentraciones plasmáticas máximas observadas (t-max) se alcanzan entre 0.5 y 2 horas (promedio 1 hora) en ayuno. La absorción se ve deteriorada cuando se administra con los alimentos o bebidas (con excepción de agua pura). La biodisponibilidad se reduce en casi 90% cuando el ácido Ibandrónico es administrado junto con un desayuno normal en comparación con la biodisponibilidad en los individuos en ayuno. Tanto la biodisponibilidad como el aumento de la DMO disminuyen cuando se administra un alimento sólido o líquido en menos de 60 minutos después de ingestión de la dosis de Ibandronato. Las concentraciones en plasma del ácido ibandrónico se incrementan de forma proporcional hasta la administración de una dosis de 50 mg.

**Distribución:**

Tras la absorción sistémica inicial, el ácido ibandrónico rápidamente se une a los huesos o se elimina en la orina. En los humanos, el volumen terminal aparente de distribución es de por lo menos 90 L y la proporción estimada de la dosis que alcanza los huesos es del 40 al 50% de la dosis en circulación. La fijación a las proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 85% en concentraciones terapéuticas), por lo tanto, existe un bajo riesgo de interacciones farmacológicas debido al desplazamiento.

**Metabolismo:**

No existe evidencia de que el ácido ibandrónico sea metabolizado en animales o en humanos ya que es estable a la acción de las fosfatasa.

**Eliminación:**

El ácido ibandrónico es eliminado por excreción renal solamente y no sufre de ninguna biotransformación. Según parece, la vía de secreción no incluye los sistemas conocidos de transporte básicos o ácidos implicados en la excreción de otros fármacos; la fracción sistémica disponible del ácido ibandrónico desaparece de la circulación por absorción ósea (40 - 50%) y el resto se elimina de forma inalterada principalmente por los riñones. La fracción no absorbida de ácido ibandrónico se elimina de forma inalterada con las heces. El índice observado de las vidas medias aparentes es amplio y dependiente de la dosis y del ensayo de sensibilidad, pero la vida media terminal aparente para la dosis de 150 mg, se sitúa en el rango de 37 a 157 horas. Las concentraciones plasmáticas iniciales descienden rápidamente, hasta llegar a un 10% de los valores máximo en un plazo de 8 horas después de una administración oral.

La depuración total del ácido ibandrónico es baja, con valores promedio en el rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (cerca de 60 mL/min en mujeres postmenopáusicas sanas) representa del 50 al 60% de la depuración total, y depende de la depuración de la creatinina. Se considera que la diferencia entre la depuración aparente total y la renal corresponde a la captación ósea.

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 5

Producto N° Imed-371

Versión : 1

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**B.- Calcio + Vitamina D:**

**Absorción:**

Aproximadamente de una quinta a una tercera parte del calcio administrado oralmente se absorbe en el intestino delgado, dependiendo de la presencia de los metabolitos de vitamina D, pH en el lumen y otros factores de la dieta, tales como unión del calcio a la fibra o fitatos. La absorción de calcio aumenta cuando hay deficiencia de calcio o cuando el paciente está en una dieta baja en calcio

**Eliminación:**

**Calcio:** Excreción renal 20%. La cantidad excretada en la orina varía con el grado de absorción de calcio y si hay una pérdida excesiva de hueso o insuficiencia renal. Fecal (80%). Consiste principalmente en calcio no absorbido, con solamente una pequeña cantidad de calcio fecal endógeno excretado.

**Vitamina D:** la principal vía de excreción de la vitamina D es por la bilis en el intestino delgado, para ser eliminada por las heces. Menos del 4% de la ingesta es excretada por la orina.

**8.- Información para su prescripción:**

**Precauciones:**

**A.- Ibandronato:**

La hipocalcemia y otros disturbios óseos del metabolismo mineral deben ser tratados efectivamente antes de iniciar la terapia con Ibandronato. Los pacientes deben recibir un suplemento de calcio y de vitamina D si estos elementos no se consumen en la dieta. Los bisfosfonatos se han asociado a disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas; por lo tanto, se debe recomendar a las pacientes que cumplan estrictamente las instrucciones para administrar el medicamento. Los médicos prescriptores deben mantenerse alerta a los síntomas que reflejen una posible reacción esofágica durante la terapia, y los pacientes deben ser instruidos para suspender el tratamiento con Ibandronato y buscar atención médica si llegaran a desarrollar síntomas de irritación esofágica (aparición o agravamiento de la disfagia, dolor o ardor al tragar, pirosis o dolores mandibulares intensos. Debido a que los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) han sido asociados con irritación gastrointestinal, debe tomarse en consideración cuando se administre una terapia oral concomitante con Ibandronato.

Insuficiencia renal: monitorear la función renal y los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio. Enfermedad cardíaca: evitar la sobrecarga hídrica.

**B.- Calcio + Vitamina D:**

Se debe utilizar con precaución en caso de deshidratación o desequilibrio electrolítico, diarrea o mala absorción intestinal. La absorción del calcio también puede verse disminuida en pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria. Deben evitarse dosis de vitamina D mayores a

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 6

Producto N° Imed-371

Versión : 1

400 UI que es la ingesta diaria recomendada, a menos que su médico lo prescriba. Deberá administrarse con precaución a pacientes con enfermedad renal o con arteriosclerosis.

**Contraindicaciones:**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**A.- Ibandronato:**

Ibandronato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido ibandronico o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Pacientes con hipocalcemia no corregida. Embarazo y Lactancia

**B.- Calcio + Vitamina D:**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, hipercalcemia, hipercalciuria grave, cálculos renales por calcio (riesgo de exacerbación), tumores descalcificantes (plasmocitomas o metástasis óseas), hiperparatiroidismo, sarcoidosis (puede potenciar hipercalcemia), **fibrilación ventricular, insuficiencia renal grave.**

**Advertencias:**

**A.- Ibandronato:**

Como todos los bisfosfonatos indicados en el tratamiento de la osteoporosis, la hipocalcemia preexistente necesita ser corregida antes de iniciar el tratamiento con Ibandronato. Evitar efectuar cualquiera intervención dental durante el tratamiento; para prevenir el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

**B.- Calcio + Vitamina D:**

Durante el embarazo aumenta la necesidad de calcio para calcificar los huesos fetales y para incrementar la masa esquelética materna preparándola para la lactancia; esta necesidad normalmente se logra con un aumento de la absorción intestinal de calcio, incremento de la producción de la vitamina D y un aumento concomitante de la secreción de calcitonina que previene una resorción indeseable de hueso en el esqueleto materno.

**En caso de insuficiencia renal, controlar regularmente la calcemia y la calciuria y evitar la administración de dosis altas de calcio.**

**Interacciones :**

**A.- Ibandronato:**

Interacciones con los alimentos:

Los productos que contienen calcio y otros cationes polivalentes, incluyendo la leche, sus derivados y otros alimentos, pueden interferir con la absorción de Ibandronato según se ha observado en los estudios con animales. Por lo tanto, la ingestión de tales productos o alimentos, se debe separar al menos 60 minutos de la administración oral.

Interacciones con otros medicamentos:

Es probable que los antiácidos y algunas medicaciones orales conteniendo los cationes

**DARMAS CD DUOTERAPIA CAPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 7

Producto N° Imed-371

Versión : 1

polivalentes (tales como aluminio, magnesio, hierro) puedan interferir con la absorción de Ibandronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar al menos, 60 minutos desde la administración oral de Ibandronato antes de tomar otros medicamentos orales.

Los estudios de interacciones en mujeres postmenopáusicas han demostrado la inexistencia de interacción potencial con tamoxifeno o con la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos).

Los AINEs pueden empeorar los efectos irritativos del Ibandronato sobre el esófago y la mucosa gástrica.

**B.- Calcio + Vitamina D:**

El calcio inhibe la absorción de los bisfosfonatos, por lo que se debe administrar solamente después de transcurridas dos horas.

El calcio puede reducir la absorción oral de tetraciclinas y fenitoína, si se administran en forma concomitante dentro de las primeras 3 horas. El calcio puede reducir la respuesta a los bloqueadores de los canales de calcio y en altas dosis incrementa el riesgo de arritmias cardiacas en pacientes digitalizados. La captación intestinal del calcio puede ser disminuida por la ingesta simultánea de algunos alimentos ricos en fibras. La administración concomitante con estrógenos puede aumentar la absorción del calcio.

**9.- Reacciones Adversas:**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**A.- Ibandronato:**

La proporción de pacientes que experimentan alguna reacción adversa al Ibandronato, ha sido alrededor de un 2 % para la dosis de 150 mg.

La mayoría de estas reacciones adversas se consideran de intensidad leve a moderada y no han conducido a una suspensión de la terapia.

Las principales reacciones descritas han sido: Hipocalcemia. Hipofosfatemia, síntomas de influenza, como fiebre, escalofríos, dolores musculares, dolores de los huesos. Irritación severa del esófago, faringitis, diarrea, náusea, dolor abdominal y dispepsia. Casos aislados de osteonecrosis grave de la mandíbula.

**B.- Calcio + Vitamina D:**

~~El calcio es un componente natural del organismo, por lo que no tiene incompatibilidades. Raramente se ha presentado por causa de sobredosis síndrome agudo de hipercalcemia con~~ **Excepcionalmente pueden presentarse algunas molestias como:** somnolencia, náusea y vómito y continuo, debilidad. Otros síntomas tempranos de hipercalcemia **son:** constipación severa, sed y sequedad de boca, cefalea continua, irritabilidad, pérdida del apetito, depresión mental, sabor metálico, cansancio inusual; otros efectos adversos :cálculos renales (dificultad o dolor al orinar).

**DARMAS CD DUOTERAPIA CÁPSULAS**

Fecha: julio 2009

Página: 8

Producto N° Imed-371

Versión : 1

**10.- Información Toxicológica:**

**Sobredosis:**

EXCERPTO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**A.- Ibandronato:**

Hasta la fecha, no se han divulgado casos concretos de sobredosificación con Ibandronato. Sin embargo, la sobredosis oral puede ocasionar una exacerbación de reacciones adversas gastrointestinales, como el malestar estomacal, ardor, esofagitis, gastritis o úlceras. Puede administrarse leche o antiácidos para fijar Ibandronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe provocarse el vómito y se aconseja mantener a las pacientes en posición vertical constantemente.

**B.-** El calcio solamente debería manifestar los síntomas descritos en reacciones adversas.

**11.- Bibliografía:**

- **Drug Information AHFS. 2007**
- **Physicians´Desk Reference PDR-61. 2007**
- **British National Formulary –BNF-53. 2007**
- **Valdivia G. y col. Epidemiología de la Osteoporosis. Bol.Esc.Medicina, UC**
- **Mac Clung M et al. Efficacy and Safety of monthly oral Ibandronate in the Prevention of Postmenopausal Bone Loss. Bone 44 (2009)418-422**