

26.07.96 - Modificaciones según indicaciones de Sanidad, en apartado Naturaleza y contenido del recipiente

FICHA TECNICA

MEBONAT®

1. Nombre del medicamento

MEBONAT® inyectables

MEBONAT® cápsulas

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Mebonat inyectables

Cada ampolla contiene:

Clodronato disódico tetrahidratado 375 mg (equivalente a 300 mg de clodronato disódico).

Mebonat cápsulas

Cada cápsula contiene:

Clodronato disódico tetrahidratado 500 mg (equivalente a 400 mg de clodronato disódico).

3. Forma farmacéutica

- Inyectables.
- Cápsulas.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos (p.e. carcinomas de mama, próstata y tiroides) o de neoplasia hematológica (p.e. mieloma múltiple).

Hipercalcemia secundaria a tumores óseos primarios o metastásicos.

4.2 Posología y forma de administración

Mebonat ampollas

La dosis diaria habitual de una ampolla (300 mg) no debe sobrepasarse.

Corresponde aproximadamente a 5 mg/kg de peso corporal. Se administra en una única dosis en perfusión endovenosa.

La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. Se deben realizar determinaciones diarias de la calcemia, con el fin de controlar el tratamiento. En la mayoría de los casos es posible conseguir, en un plazo de 2 a 5 días, que el nivel sérico aumentado de calcio vuelva a sus valores normales. La duración del tratamiento no deberá rebasar los 10 días. Después de la normalización de los niveles séricos de calcio, se puede continuar el tratamiento por vía oral. Si durante el tratamiento oral, los niveles séricos de calcio aumentan nuevamente, pueden reiniciarse las perfusiones endovenosas durante un máximo de 10 días.

Teniendo en cuenta que la acción de Mebonat es más potente y rápida durante la administración i.v., el tratamiento intravenoso debe realizarse en el hospital, incluso para los pacientes normocalcémicos.

Después de 5 días de tratamiento se puede pasar a la vía oral. Esta recomendación posológica se efectúa especialmente para las complicaciones potenciales, como las metástasis de la columna vertebral o de los huesos que soportan el peso del cuerpo.

Mebonat cápsulas

La dosis habitual es de 2 cápsulas tomadas 2 veces al día (4 cápsulas). En algunos pacientes puede ser necesaria una dosis mayor. La dosis máxima es de 8 cápsulas al día.

En general el tratamiento suele durar 6 meses; puede ser mayor según la evolución de la enfermedad. No cambiar la dosis ni suspender el tratamiento sin antes consultar al médico.

Las cápsulas deben tomarse, sin masticar, junto con un poco de líquido, por ejemplo con un vaso de agua, de zumo de frutas, té o café sin leche. No debe tomarse con leche.

No se puede ingerir alimentos, ni beber leche, una hora antes y una hora después de tomar las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

No debe usarse el clodronato disódico en caso de:

- hipersensibilidad al compuesto
- insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min
- inflamación aguda grave del tracto gastrointestinal

El clodronato disódico no debe ser administrado a los niños dada la ausencia de experiencia clínica al respecto.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con clodronato disódico oral debe vigilarse la función renal con intervalos regulares (p.e. cada 4 semanas). El tratamiento debe suspenderse en caso de deterioro de la función renal.

El calcio sérico debe ser controlado regularmente durante el tratamiento con ácido clodrónico oral. De sobrevenir hipocalcemia, la dosis debe ser reducida según las necesidades individuales.

Durante el tratamiento con clodronato disódico inyectable debe realizarse una vigilancia regular de las funciones hepática y renal, y del recuento globular.

Los niveles séricos de calcio deben controlarse todos los días.

En pacientes con función renal alterada, debe monitorizarse la función renal. Si ésta empeora, se interrumpirá la administración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando el clodronato disódico es usado al mismo tiempo que otros compuestos o sustancias deben tenerse en cuenta las interacciones siguientes:

- Los alimentos con alto contenido de calcio, p.e. leche y productos lácteos,
- y todos los compuestos que contienen hierro, calcio o magnesio (p.e. antiácidos) reducen la absorción del clodronato disódico oralmente administrado.

No han sido observadas interacciones con otros compuestos.

No se han observado, hasta el momento interacciones de Mebonat en infusión con otros productos.

4.6 Embarazo y lactancia

El clodronato disódico no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Ninguno.

4.8 Reacciones adversas

Sistema gastrointestinal:

- Síntomas gastrointestinales como náusea y diarrea, en especial al comienzo del tratamiento y con dosis altas.

Sistema renal:

- En casos aislados, deterioro de la función renal.

Alergia:

- En casos aislados han sido señaladas reacciones alérgicas (p.e. cutáneas).

Parámetros bioquímicos de la sangre:

- El nivel sérico de calcio puede caer durante el tratamiento a valores hipocalcémicos. Han sido observados cambios reversibles en los parámetros siguientes: reducción en fosfato sérico y aumentos de AP sérica, LDH, transaminasas y hormona paratiroidea

sérica.

En algunos casos aislados se ha observado una proteinuria pasajera, inmediatamente después de la perfusión endovenosa.

4.9 Sobredosificación

Hasta el momento no se tiene experiencia alguna de sobredosificación aguda con clodronato disódico. Cabe esperar, no obstante, náuseas y vómitos. El tratamiento debe basarse en medidas sintomáticas.

Teóricamente podría desarrollarse hipocalcemia resultante de la ingestión de una gran cantidad del compuesto, dada su acción complexante del calcio. La terapia consiste, pues, en normalizar la hipocalcemia, p.e. mediante la administración de alimentos ricos en calcio (leche) o, en casos graves, mediante la administración intravenosa de éste.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El clodronato disódico pertenece al grupo de compuestos de bifosfonato con acción específica en el hueso. Esta acción selectiva sobre el tejido óseo se basa en la gran afinidad de los bifosfonatos por el mineral óseo.

Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, aunque no ha sido aclarado aún el mecanismo preciso.

In vivo, el clodronato disódico previene la destrucción ósea experimentalmente inducida causada por cese de la función gonadal, inmovilización, corticosteroides, heparina, hormona paratiroidea, retinoides, tumores o extractos tumorales. También ha sido documentada la inhibición de la resorción ósea endógena.

En concentraciones que llevan a la inhibición de la osteolisis, el ácido clodrónico carece de efecto sobre la mineralización normal del hueso.

Después de la administración intravenosa, el clodronato disódico indujo un descenso de la hipercalcemia en todos los estudios donde fue medido este parámetro. Los efectos del clodronato disódico empiezan a hacerse patentes a los 2 a 3 días, obteniéndose la normocalcemia al cabo de 3 a 5 días. En la mayoría de casos, la acción cursa durante 2 a 3 semanas.

En los pacientes normocalcémicos, la acción antiosteolítica del ácido clodrónico se pone claramente de manifiesto en la reducción de la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina. Se ha señalado que el clodronato disódico también reduce la aparición de fracturas. En estudios realizados en pacientes con mieloma múltiple, así como con metástasis óseas de tumores sólidos, el clodronato disódico disminuyó el dolor óseo y mejoró la sensación subjetiva de bienestar cuando fue administrado intravenosa u oralmente. La administración diaria de clodronato disódico reduce la formación de nuevas lesiones osteolíticas en el hueso, así como la progresión de las ya existentes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Como ocurre con todos los bifosfonatos, la absorción intestinal del clodronato disódico oralmente administrado es baja (1-3%). De la cantidad absorbida, aproximadamente el 70% es excretada por el riñón. La mayor parte de la cantidad restante se fija al tejido óseo. Dada la gran afinidad hacia el mineral del hueso, el clodronato disódico actúa

selectivamente sobre el tejido óseo. El compuesto no es metabolizado, sino que se excreta inalterado en la orina.

La cinética del clodronato sigue un modelo multicompartmental. Se han observado 3 semividas de aproximadamente 1 hora, 5-6 horas y 10-16 horas. La calculada a partir de los datos de excreción urinaria es de aproximadamente 10 horas. En base a las semividas y a los estudios de larga duración realizados, a las dosis diarias recomendadas una acumulación del fármaco es improbable. Puesto que es posible realizar un tratamiento eficaz mediante la administración oral de la dosis diaria recomendada, no es necesario efectuar una dosis de ataque. Sin embargo, debido a la baja absorción del producto, se consigue un más rápido y potente inicio de acción mediante una administración endovenosa inicial.

La concentración del clodronato en el tejido óseo es la base de su efecto terapéutico.

En pacientes con metástasis óseas y distintos grados de insuficiencia renal, el aclaramiento sistémico y renal del ácido clodrónico depende de la función renal. Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min.

La semivida del clodronato disódico en el hueso depende de la velocidad de movilización ósea. Cuando la sustancia captada por el tejido óseo es liberada durante la resorción ósea, en el lugar de la osteolisis, se desarrollan concentraciones de acción local, hecho que tiene una acción inhibitoria directa sobre los osteoclastos y otras células de la resorción ósea.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda:

Ratón, hembra DL50 236 mg/kg i.v.

>2000 mg/kg p.o.

Ratón, macho DL50 238 mg/kg i.v.

>2000 mg/kg p.o.

Rata, hembra DL50 i.v. no investigada

1798 mg/kg p.o.

Rata, macho DL50 65 mg/kg i.v.

1635 mg/kg p.o.

Toxicidad subcrónica y crónica:

En administración i.v. durante 4 semanas, las dosis 45 mg/kg (perro) y de 80 mg/kg (rata) seguían dentro del margen tolerado.

El clodronato disódico muestra una toxicidad relativamente baja en administración oral diaria. En los perros, 40 mg/kg crónicamente (19 meses de administración oral) se encuentran dentro del margen tolerado.

En administración oral diaria durante periodos de hasta 52 semanas en ratas, la dosis de

250 mg/kg se reveló fronteriza en términos de tolerancia. En minicerdos (1 año), las dosis de 300 mg/kg p.o. son toleradas sin signo grave de toxicidad.

A niveles posológicos más altos, según especie y vía de administración, hubo evidencia de cambios en la mucosa/submucosa del tracto gastrointestinal, así como incipientes reacciones parenquimatosas hepáticas con aumento de las actividades séricas de las enzimas hepáticas. La lesión renal se asocia con incremento de las concentraciones del nitrógeno de la urea en sangre (BUN) o con moldes proteínicos en los túbulos (esto sólo con la administración i.v. de altas dosis). Los estudios toxicológicos no revelaron cambios hematológicos importantes.

Mutagenicidad:

El clodronato disódico no ha revelado propiedades mutagénicas en el curso de extensivos estudios in vitro e in vivo.

Toxicidad para la reproducción:

Un estudio publicado acerca del potencial teratogénico de altas dosis intraperitoneales de clodronato disódico en ratones reveló un aumento de las anormalidades externas en los fetos [Ikeot, N.S. y cols., Teratology 44 8B, nº 6, Extr. nº A-02, (1991)].

No se observó evidencia de trastornos perinatales o posnatales en distintos estudios de toxicidad para la reproducción.

No se sabe si el ácido clodrónico pasa a la leche materna o a través de la placenta.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Relación de excipientes

Mebonat inyectables

Bicarbonato sódico, ácido clorhídrico (regulador pH), agua para inyectables.

Mebonat cápsulas

Talco, magnesio estearato, primojel, almidón de maíz.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

Mebonat cápsulas: 5 años.

Mebonat inyectables: 1,5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Mebonat inyectables

Un estuche de cartoncillo tipo folding, conteniendo:

- . Contenedor o barquilla de poliestireno blanco, con 5 ampollas de vidrio incoloro, de clase hidrolítica I, serigrafiadas.
- . Prospecto de papel offset.

Mebonat cápsulas

Estuche con 60 cápsulas:

Un estuche de cartoncillo tipo folding, conteniendo:

- . 6 blisters de aluminio impreso, más PVC transparente, con 10 cápsulas cada uno.
- . Prospecto de papel offset.

Estuche con 120 cápsulas:

Un estuche de cartoncillo tipo folding, conteniendo:

- . 12 blisters de aluminio impreso, más PVC transparente, con 10 cápsulas cada uno.
- . Prospecto de papel offset.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Mebonat inyectables

La dosis diaria se administra en una única perfusión endovenosa lenta, exclusivamente, durante al menos 2 horas.

Previamente, se disuelve el contenido de una ampolla en 500 ml de una solución isotónica de cloruro sódico. La perfusión endovenosa se iniciará antes de transcurrir 6 horas desde la preparación de la disolución.

6.7 Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de la comercialización

Productos Roche, S.A.

c/Josefa Valcárcel, 42

28027 - Madrid

7. Nº de la autorización de comercialización

Mebonat Inyectable N° Reg. 58.353

Mebonat cápsulas N° Reg. 58.352

8. Fecha de la aprobación/revisión del RCP (ficha técnica)

Julio 1998