

Brek® 70

Alendronato

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA.

COMPOSICIÓN.

Alendronato monosódico trihidrato 91,05 mg (corresponde a 70 mg de ácido alendrónico), excipientes: Celulosa microcristalina PH 200, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Lactosa CD, Almidón de maíz, Crospovidona, Methocel E15, Dióxido de titanio, Talco, Propilenglicol, c.s.



ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea.

CÓDIGO ATC.

M05BA

INDICACIONES.

Brek® 70 está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, con una densidad mineral ósea como mínimo 2 desvíos estándar por debajo del promedio de la mujer premenopáusica sana (- 2 DS) o presencia o antecedentes de fracturas por osteoporosis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

Brek® 70 (alendronato monosódico) es un aminobifosfato que actúa como un inhibidor específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que presentan una elevada afinidad por la hidroxiapatita del hueso.

A nivel tisular, el alendronato se distribuye preferencialmente en los sitios de resorción ósea, donde inhibe la actividad del osteoclasto a nivel de borde con ribete en cepillo. Si bien el alendronato inhibe la actividad del osteoclasto, no interfiere con el reclutamiento o la fijación de éste a la superficie ósea. Una vez incorporados dentro de la matriz del hueso, los bifosfonatos son farmacológicamente activos; por lo tanto, deben ser administrados con continuidad suficiente como para inhibir la actividad resortiva, a medida que se forman nuevas áreas de resorción ósea.

En estudios histomorfométricos de hueso en animales de experimentación se observó que el tratamiento con alendronato reduce el número de sitios de remodelación, con la consiguiente reducción del recambio óseo. Por ende en estos sitios la actividad de formación ósea supera a la actividad resortiva, lo que se traduce en el aumento progresivo de la masa ósea.

El alendronato incrementa la masa ósea de vértebras y cadera y reduce la incidencia de fracturas por osteoporosis.

La eficacia de la administración de alendronato en dosis de 10 mg/día durante 2-3 años en el



tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas ha sido demostrado en estudios clínicos controlados a doble ciego. En estas pacientes se observó un aumento significativo de la densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral y trocanter, con respecto a las tratadas con placebo. Asimismo, en estudios sobre incidencia de fracturas, en mujeres postmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales, se demostró que el tratamiento a largo plazo con alendronato en dosis de 5 a 10 mg diarios durante 3 años produce una reducción significativa en la proporción de pacientes con nuevas fracturas vertebrales, y del número total de fracturas con respecto a los grupos tratados con placebo.

La administración de alendronato en dosis de 70 mg semanales es terapéuticamente equivalente con respecto al régimen de tratamiento continuo con dosis de 10 mg diarios.

FARMACOCINÉTICA.

La biodisponibilidad promedio de alendronato con dosis orales entre 5 y 70 mg, administradas en ayunas, 2 horas antes de un desayuno habitual fue del 0,64 %. La misma resultó semejante en hombres y mujeres. La administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranjas redujo su biodisponibilidad aproximadamente en un 60 %.

Los estudios en animales han demostrado que el alendronato se concentra preferentemente en el hueso y sólo una cantidad mínima lo hace en los tejidos blandos. No ha sido detectada la presencia de metabolitos. Aunque cerca del 80 % del alendronato circula unido a las proteínas plasmáticas, luego de la administración oral, por su escasa biodisponibilidad ocupa sólo una pequeña fracción de los ligandos plasmáticos, determinando a este nivel, un potencial mínimo de interferencia con otros fármacos.

Aproximadamente el 50 % de la radioactividad luego de la administración de una dosis endovenosa única de alendronato marcado, aparece con la orina dentro de las 72 horas siendo escasa o nula la radioactividad en las heces. Asimismo, después de una dosis endovenosa única de 10 mg, las concentraciones plasmáticas disminuyen más del 95 % dentro de las 6 horas posteriores. Se estima que la vida media terminal en humanos excede los 10 años, pudiendo probablemente producirse la liberación de alendronato desde el esqueleto.

Niños: La farmacocinética del alendronato en pacientes menores de 18 años no ha sido estudiada.

Ancianos: La biodisponibilidad y excreción urinaria en ancianos fueron similares a la de pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal: Si bien no se dispone de información clínica, es probable que en los pacientes con insuficiencia renal la eliminación de alendronato por vía renal se encuentre reducida, pudiendo producirse una mayor acumulación de la droga a nivel óseo.

Brek® 70 no debe administrarse en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (depuración plasmática de creatinina < 35 mg/ml) hasta tanto haya experiencia en estos casos.

Insuficiencia hepática: Dado que el alendronato no es metabolizado o excretado en la bilis, no se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 70 mg por vía oral, una vez a la semana.

Brek® 70 debe tomarse por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno de agua de bajo contenido mineral, por lo menos media a una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas, debiendo permanecer de pie o en posición sentada con el tronco erguido, evitando acostarse durante los 30 minutos posteriores a su ingestión.

Los comprimidos no deben ser masticados o triturados.

En el caso de omitir la dosis semanal de Brek® 70, se debe tomar un comprimido en la mañana de haberlo recordado o en la del día siguiente. No tomar 2 comprimidos el mismo día, pero se debe volver a la dosis de un comprimido semanal, en el día elegido, según el esquema posológico original.

CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a algún otro bifosfonato o componente de este producto. Anormalidades en el esófago que retarden el vaciamiento esofágico, tales como estenosis o acalasia. Incapacidad para estar de pie o sentado en posición erecta durante por lo menos 30 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipocalcemia. Insuficiencia renal severa.

ADVERTENCIAS.

Al igual que sucede con otros bifosfonatos, el alendronato puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior.

En pacientes que recibieron tratamiento con alendronato se han registrado experiencias adversas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, ocasionalmente con hemorragia y raramente seguidas por estenosis esofágica. Dado que en algunos casos estas experiencias han sido severas, los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica (disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición de acidez o empeoramiento de la misma), deben suspender la administración de Brek® 70 y solicitar atención médica.

Aparentemente, el riesgo de desarrollar efectos adversos esofágicos severos es mayor en aquellos pacientes que se recuestan después de tomar alendronato, que no logran ingerirlo con suficiente agua, o bien que continúan ingiriendo la droga posteriormente al desarrollo de síntomas indicativos de irritación esofágica. En consecuencia es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto.

En aquellos pacientes que no puedan cumplir con las mismas debido a una incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento con Brek® 70 bajo estricta supervisión.

Como sucede con otros bifosfonatos, Brek® 70 debe administrarse con mucho cuidado en pacientes con trastornos gastrointestinales en actividad, como disfagia, enfermedades sintomáticas del esófago, gastritis, duodenitis o úlcera gástrica o duodenal.

Han habido informes con posterioridad a la comercialización del producto de úlceras duodenales y gástricas, algunas graves y con complicaciones, aunque no se observó riesgo incrementado en ensayos clínicos controlados.

PRECAUCIONES.

Por falta de información clínica no se recomienda utilizar Brek® 70 en pacientes con insuficiencia renal severa.

Los trastornos del metabolismo del calcio como la hipovitaminosis D y la hipocalcemia, deben ser tratados completamente antes de administrar Brek®70 ya que, en razón de su mecanismo de acción, aunque en baja frecuencia, puede producirse disminución transitoria y asintomática del calcio sérico. Deberían considerarse otras causas de osteoporosis diferentes al déficit de estrógenos, envejecimiento y uso de glucocorticoides.

Interacciones con otras drogas.

Para evitar alteraciones en la absorción de Brek® 70, no es aconsejable su administración simultánea con alimentos o bebidas ricas en calcio, como la leche y el yogur. El sucralfato, los secuestrantes de sales biliares y otros medicamentos con alto contenido en calcio (suplementos de calcio), hierro, magnesio o aluminio, inclusive las sales antiácidas y las preparaciones multivitamínicas con minerales también pueden disminuir la absorción de Brek® 70 por lo que no se recomienda su administración simultánea o con un intervalo entre ambos menor de 30 minutos. La administración concomitante con antiinflamatorios no esteroides, incluyendo la aspirina, puede incrementar el riesgo de irritación de la mucosa digestiva.

La administración intravenosa de ranitidina duplica la biodisponibilidad del alendronato administrado por vía oral, desconociéndose la significancia clínica de este efecto y se producen incrementos similares en aquellos pacientes a los que se les administran antagonistas H2 orales.

En pacientes sanos, la prednisona administrada por vía oral (20 mg en tres tomas diarias durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del alendronato (el incremento promedio fue de 20 % a 44 %).

Carcinogénesis, mutagénesis.

En estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas y ratones que recibieron alendronato a dosis diarias máximas equivalentes 1 y 1,2 veces respectivamente la dosis diaria en humanos de 40 mg, calculada según la superficie corporal, se observó un mayor número de adenomas de células parafoliculares (tiroide) en las ratas macho y de adenomas en la glándula retroorbital (no existente en humanos) en los ratones hembra con respecto a los controles. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en los humanos.

El alendronato no produjo genotoxicidad en ensayos específicos (de mutagénesis microbiana in vitro con y sin activación metabólica, ensayo en células de mamíferos, ensayo de elusión alcalina en hepatocitos de ratas, y en un ensayo in vivo de aberraciones cromosómicas en ratones), con excepción de un ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en células ováricas de hámster chino que presentó resultados dispares.

El alendronato no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis orales equivalentes hasta 1,3 veces la dosis diaria en humanos de 40 mg calculada según la superficie corporal.

Reproducción.

En estudios de reproducción en ratas que recibieron dosis hasta 2, 6 veces la dosis diaria de 40 mg en humanos, calculada en base a la superficie corporal, se observó una menor sobrevivencia posterior al implante y una menor ganancia de peso corporal en las crías nacidas. La frecuencia de áreas de osificación fetal incompleta fue mayor al esperado en vértebras, cráneo y esternón. En ratas preñadas que recibieron dosis de alendronato equivalente a 3,9 veces la dosis diaria de 40 mg en humanos calculada en base a la superficie corporal, se detectó hipocalcemia materna e incremento en la mortalidad. La suplementación oral con calcio no mejoró la hipocalcemia ni previno las muertes maternas y neonatales debidas a retardo en el alumbramiento; mientras que la intravenosa previno las muertes maternas, pero no las fetales. No se observaron efectos teratogénicos al tratar a conejas preñadas con dosis elevadas de alendronato.

Embarazo.

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Brek® 70 solamente debe administrarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Lactancia.

Se desconoce si el alendronato es excretado en la leche humana por lo tanto se debe tener precaución al administrar Brek® 70 a mujeres en período de amamantamiento.

Empleo en pediatría.

No se dispone de información sobre la eficacia y seguridad del alendronato en niños.

Empleo en geriatría.

No es necesario efectuar ajustes posológicos en este grupo etario.

REACCIONES ADVERSAS.

El perfil de seguridad y tolerabilidad descrito con el alendronato en dosis únicas semanales de 70 mg es semejante al que se obtiene con la administración continua de 10 mg diarios, en ambos casos durante 1 año, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Las manifestaciones adversas relacionadas con la administración de alendronato en un 1% de las mujeres que recibieron alguno de los tratamientos, clasificados como frecuentes (que se presentan con una frecuencia mayor del 10 %), ocasionales (entre el 1% y el 10%) o raras (menor del 1%), son las siguientes:

Alendronato 70 mg/semana (n =519):

Ocasionales: Dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, náuseas, distensión abdominal, dolor (óseo, muscular o articular).

Raras: Constipación, flatulencia, gastritis, úlcera gástrica, calambres musculares.

Alendronato 10 mg/día (n =370):

Ocasionales: Dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, náuseas, distensión abdominal, constipación, flatulencia, gastritis, úlcera gástrica, dolor (óseo, muscular o articular), calambres musculares.

Pruebas de laboratorio

En estudios clínicos se observan disminuciones asintomáticas, leves y transitorias de las concentraciones de calcio y fosfato séricos en aproximadamente 18% y 10%, respectivamente, de los pacientes. Sin embargo, el grado de disminución del calcio sérico a $< 8,0\text{mg/dL}$ (2,0 mM) o en el fosfato sérico a $< 2,0\text{ mg/dL}$ (0,65 mM) fue semejante al observado en los grupos de control con placebo.

En estudios de farmacovigilancia, con la administración de alendronato a diferentes dosis y para diferentes indicaciones se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Generales: Reacciones de hipersensibilidad que incluyeron urticaria y raramente angioedema.

Gastrointestinales: Esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, raramente estrechez esofágica y ulceración orofaríngea. También se han informado úlceras gástricas o duodenales, algunas severas y con complicaciones.

Cutáneas: Erupción (ocasionalmente con fotosensibilidad).

Sensoriales: Raramente uveítis.

SOBREDOSIFICACIÓN.

No hay información específica sobre el tratamiento de una sobredosis de Alendronato 70 mg. En caso de sobredosis podrían verificarse efectos como hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones indeseables gastrointestinales como trastornos o pirosis gástrica, esofagitis, gastritis o úlcera. En estos casos se debe considerar la administración de leche o antiácidos que puedan ligarse al alendronato.

Debido al riesgo de irritación esofágica, no se inducirá el vómito y el paciente no deberá permanecer recostado (sentado en posición vertical o de pie). La diálisis no es beneficiosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 o con la unidad de toxicología del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

PRESENTACIONES.

Envases conteniendo 4 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

**MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.642.

Elaborado en Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



OCTUBRE 2024

3944-06