



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11894-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007460-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007460-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BREXELL PLUS / IBANDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IBANDRONATO 150 mg, aprobada por Certificado N° 53.635.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TRB PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BREXELL PLUS / IBANDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IBANDRONATO 150 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23390387-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.635, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

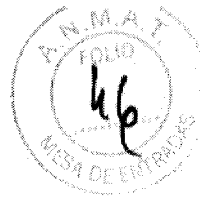
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007460-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.24 13:49:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.24 13:49:40 -0300'



Prospecto

**Brexell Plus
Ibandronato**

Comprimidos recubiertos de 150 mg. Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula.

Cada comprimido recubierto de Brexell Plus® contiene: Ibandronato (como Ibandronato Monosódico monohidrato) 150 mg; excipientes: Lactosa anhidra, Dióxido de Silicio coloidal, Ácido Esteárico (polvo), Crospovidona, Celulosa Microcristalina PH 112, Estearil Fumarato de Sodio, Povidona VA 64, Laca PVA, Rojo Punzo 4R, Antiespumante Silicona, c.s.

Acción Terapéutica.

Es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

Indicaciones.

Está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de alteraciones del hueso.

Mecanismo de acción

Ibandronato es un bifosfonato muy potente que pertenece al grupo de bifosfonatos nitrogenados; actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso. No impide el reclutamiento de los osteoclastos. Ibandronato conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado.

Efectos farmacodinámicos

La acción farmacodinámica del ibandronato se basa en una inhibición de la resorción ósea. En condiciones in vivo, ibandronato evita la destrucción ósea experimental causada por el cese de la función gonadal, los retinoides, los tumores o los extractos tumorales. Asimismo, inhibe la resorción de hueso endógeno en las crías de rata (en fase de crecimiento rápido), con lo que aumenta la masa ósea normal en comparación con la de los animales no tratados.

En los modelos con animales se ha confirmado que ibandronato es un inhibidor muy potente de la actividad osteoclástica. No se han detectado indicios de

AW

trb pharma s.a.

TELMO M. PANDRINO
DIRECCIÓN TÉCNICA
GERENTE GENERAL DE CALIDAD

IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT
trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENONI
APODERADA
página 1 de 1



mineralización anómala en las crías de rata, ni siquiera después de administrar dosis más de 5000 veces superiores a las utilizadas en la osteoporosis.

La administración duradera tanto diaria como intermitente (con intervalos largos sin tratamiento) en ratas, perros y monos se asoció con la formación de hueso nuevo de calidad normal, que conservaba o aumentaba su fuerza mecánica, incluso en dosis superiores a las dosis farmacológicas previstas (es decir, dosis que se hallaban dentro del intervalo tóxico). En humanos, la eficacia de la administración diaria y de la intermitente con un intervalo libre de dosis de ibandronato entre 9-10 semanas, ha sido confirmada en un ensayo clínico (MF 4411), en el cual ibandronato demostró tener eficacia antifractura.

En modelos animales, ibandronato ocasionó alteraciones bioquímicas indicativas de una inhibición de la resorción ósea proporcional a la dosis, incluida la supresión de los marcadores bioquímicos urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y los N-telopéptidos entrecruzados del colágeno de tipo I (NTX)).

En un estudio de bioequivalencia de fase 1 realizado en 72 mujeres posmenopáusicas que recibían una dosis oral de 150 mg cada 28 días hasta un total de 4 dosis, se observó una inhibición de los telopéptidos carboxiterminales entrecruzados del colágeno de tipo I (CTX) a las 24 horas de la administración (inhibición media del 28%), con una inhibición media máxima (69%) observada a los 6 días después de la administración. En la tercera y cuarta dosis, la inhibición media máxima a los 6 días de la administración de la dosis fue del 74% con una reducción de la inhibición media de un 56% observado a los 28 días siguientes de la administración de la cuarta dosis. Dejando de administrar dosis posteriores, se produce una pérdida de la supresión de los marcadores bioquímicos de la resorción ósea.

Farmacocinética.

Propiedades farmacocinéticas

Los efectos farmacológicos fundamentales de ibandronato sobre el hueso no guardan una relación directa con las concentraciones plasmáticas reales, como se ha demostrado en diversos estudios con animales y seres humanos.

Absorción

Ibandronato se absorbe rápidamente en la parte alta del tubo digestivo después de su administración y las concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional hasta la dosis de 50 mg, con incrementos mayores a la proporcionalidad de la dosis una vez alcanzada esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6 %. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua del grifo). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si ibandronato se administra con un

IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

M

trb pharma s.a.

F. J. ANDRINO
GERENTE GENERAL

página 2 de 11

trb pharma

JOHNETA ROY

APODERADA



Sexo

La biodisponibilidad y la farmacocinética de ibandronato se asemejan en ambos sexos.

Raza

No hay pruebas de que existan diferencias étnicas de interés clínico en la disposición de ibandronato por los asiáticos y los caucásicos. Hay muy pocos datos sobre pacientes de origen africano.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Según se demostró en el ensayo BM 16549 donde la mayoría de las pacientes tenían insuficiencia renal de leve a moderada, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLCr igual o mayor de 30 ml/min).

Los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr menor de 30 ml/min) que reciban 10 mg de ibandronato al día por vía oral durante 21 días tienen concentraciones plasmáticas de 2 a 3 veces mayor que aquellos con una función renal normal; la depuración total de ibandronato llegó a 44 ml/min. Tras la administración intravenosa de 0,5 mg, la depuración total, renal y extrarrenal se redujo en un 67%, 77% y 50%, respectivamente, entre los sujetos con insuficiencia renal grave, sin embargo la tolerabilidad relacionada con esta mayor exposición no disminuyó. Dada la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ibandronato en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha evaluado la farmacocinética de ibandronato entre pacientes con enfermedad renal terminal tratada por medios distintos a la hemodiálisis. La farmacocinética de ibandronato en estos casos se desconoce; bajo ningún concepto, debe administrarse este preparado a estos pacientes.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

No hay datos farmacocinéticos sobre ibandronato en casos de alteración hepática. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración de ibandronato, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de las pacientes con alteraciones hepáticas.

Pacientes de edad avanzada

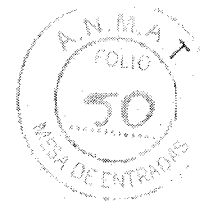
En un estudio multivariable, la edad no resultó un factor independiente para ninguno de los parámetros farmacocinéticos examinados. Como la función renal disminuye con la edad, aquél es el único factor que merece consideración.

IPB pharma S.A.
Pharm. CELIA M. BANDRINO
DIRECCIÓN TÉCNICA
GERENCIA GENERAL DE CALIDAD

IF-2017-23390208-APN-DERM#ANMAT

Julieta Romanelli
APODERADA

página 4 de 11



Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el uso de ibandronato en estos grupos de edad.

Posología y modo de administración.

La dosis recomendada de Brexell Plus® para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es de un comprimido de 150 mg una vez al mes en la misma fecha cada mes. Para maximizar la absorción y el beneficio clínico, Brexell Plus® 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 Brexell Plus® deben ser tragados enteros con un vaso lleno 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 Brexell Plus®. El agua de la canilla es la única bebida que debe ser tomada con Brexell Plus®. 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 deberían recibir suplemento de calcio o vitamina D si la ingesta dietaria es inadecuada.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesaria ninguna dosis de ajuste

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesaria ninguna dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada donde el clearance de creatinina es igual o mayor a 30 ml/min. No se recomienda Brexell Plus® para uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min).

Pacientes geriátricos: No se necesita dosis de ajuste en pacientes geriátricos.

Poblaciones especiales.

Pediatría: La farmacocinética del Ibandronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 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.

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 (AUCinf) 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.

Ab

U.S. PHARMEX S.A.
FARM. DELMA M. FIANORINO
GERENTE COMERCIAL ÚNICA
GERENTE CALIDAD DE CALIDAD

IF-2017-23390298-ARN-DERM#ANMAT

LIETA ROMANENGI
AFCOERASA
página 5 de 11

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 Ibandronato o a cualquiera de los excipientes - Hipocalcemia no corregida - Incapacidad para pararse o sentarse derecho por al menos 60 minutos.

Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico como la estenosis o la acalasia.

Advertencias.

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

Precauciones.

Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con ibandronato, hay que corregir la hipocalcemia. Otros trastornos del metabolismo óseo y mineral deben tratarse de manera adecuada. El aporte suficiente de calcio y vitamina D esencial para todas las pacientes.

Irritación gastrointestinal

La administración oral de bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, ibandronato debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo (p.ej., Esófago de Barrett diagnosticado, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes que reciben tratamiento oral de bifosfonatos, se han notificado reacciones adversas tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas. En algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización, raramente con sangrado o seguidas de estenosis esofágica o perforación. El riesgo de experiencias adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no cumplen con las instrucciones posológicas y/o siguen tomando bifosfonatos por vía oral después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas.

Los médicos han de estar atentos a cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica y los pacientes deben recibir instrucciones precisas para suspender el tratamiento con ibandronato y acudir al médico si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis reciente o progresiva.

Aunque en los ensayos clínicos controlados no se ha observado incremento del riesgo, tras la comercialización, se han notificado casos de úlceras gástricas y

IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

ibp pharma s.a.
FABRIL DE Ibandronato FIANDRINO
DIRECCIÓN TÉCNICA
GERENTE GENERAL DE CALIDAD

ibp pharma s.a.
ANETA ROMANENCHI
página 6 de 11 DERADA

duodenales con el uso de los bifosfonatos por vía oral, algunos graves y con complicaciones.

Como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los bifosfonatos se asocian, ambos, con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Osteonecrosis de mandíbula

Es poco común que se notifiquen casos de osteonecrosis mandibular (ONM) durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con ibandronato para osteoporosis.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos en la boca.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con ibandronato.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea.
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello.
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej. extracciones dentales.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o

M

iro pharma s.a.
Farm. FARMACIA FRANCOTIN
DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

iro pharma s.a.
JINETA ROMANENCO
página 7 de 11

hinchazón, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con ibandronato. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar solamente después de considerarlo detenidamente y se deben evitar cuando la administración de ibandronato sea muy próxima.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ibandronato hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. 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. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle y en cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Insuficiencia renal

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de ibandronato en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min

Intolerancia a la galactosa

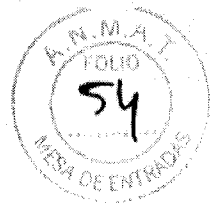
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

M

LTD PHARM S.A.
PABLO FELMA F. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE COMERCIAL DE CALIDAD

IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

OTRACAR S.A.
JANETA ROMANENCO
PROBADA
página 8 de 11



Interacciones medicamentosas.

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 **Brexell Plus®**. 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. En los pacientes usuarios de estas drogas, la incidencia de experiencias adversas del tracto gastrointestinal superior en los pacientes tratados con Ibandronato 150 mg una vez al mes fue similar a la de los pacientes tratados con Ibandronato 2,5 mg una vez al día. El Ibandronato no está sometido al metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El Ibandronato es eliminado por excreción renal. Basado en un estudio de ratas, el pasaje de secreción del Ibandronato no parece incluir sistemas de transportes ácidos o básicos conocidos involucrados en la excreción de otras drogas.

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's): Entre los usuarios de AINE's, la incidencia de eventos adversos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con Ibandronato 2,5 mg diarios fue similar a los tratados con placebo. La incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes que concomitantemente tomaban aspirina o AINE's fue similar en los pacientes que tomaban Ibandronato 2,5 mg por día y 150 mg una vez al mes. 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 **Brexell Plus®**.

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 (220 a 400 veces la exposición humana de la dosis oral diaria recomendada de 2,5 mg y 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.

trib pharma s.a.
FARM. TEL. 0237 4211111
CALLE 14 N. 1000
MONTEVIDEO, URUGUAY

trib pharma s.a.
IF-2017-03300208-APN-DERM#ANMAT
JULIETA ROMANENGRU
APBBER
pagina 9 de 11

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 test 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 lúteo y los sitios de implantación, a una dosis oral de 16 mg/kg/ día (45 veces la exposición humana a la dosis oral diaria recomendada de 2,5 mg y 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. Brexell Plus® 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 Brexell Plus® es excretado en leche humana.

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

Reacciones adversas.

En los estudios efectuados, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no llevaron a la discontinuación. La incidencia de los eventos adversos serios fue de 20% en el grupo placebo y de 23% en el grupo de toma diaria de 2,5 mg de Ibandronato. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos fue aproximadamente del 17% tanto en el grupo de toma diaria de 2,5 mg de Ibandronato como en el grupo placebo. No hubo diferencia entre Ibandronato y placebo, siendo la causa más común de abandono, los efectos adversos del sistema digestivo.

Dosis única mensual: Comparando Ibandronato 2,5 mg una vez al día con Ibandronato 150 mg una vez al mes en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, los perfiles de seguridad y tolerabilidad totales de los dos regímenes orales fueron similares. Pacientes con historia previa de enfermedad gastrointestinal, incluyendo pacientes con úlcera péptica sin sangrado reciente u hospitalización y pacientes con dispepsia o reflujo controlado por medicación no hay diferencia en los eventos adversos del tracto gastrointestinal superior con el régimen de 150 mg una vez al mes y el de 2,5 mg diarios.

LABORATORIO
FARMACIA ROMANENGI
GERENTE TÉCNICO
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF 2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

FARMACIA ROMANENGI
APROBADA
página 10 de 11

Efectos adversos oculares: Los informes en la literatura médica indican que los bifosfonatos pueden estar asociados con la inflamación ocular tal como uveítis y escleritis. En algunos casos, estos eventos no se resuelven hasta que se discontinúa el bifosfonato. No hubo reportes de inflamación ocular en estudios con Ibandronato 2,5 mg diarios. Dos pacientes quienes recibieron Ibandronato 150 mg una vez al mes experimentaron inflamación ocular, uno fue un caso de uveítis y otro de escleritis.

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.

Sobredosificación.

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Brexell Plus®. 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 a Brexell Plus®. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debiera inducirse a vómitos y el paciente debería permanecer en posición erecta. La diálisis no es beneficiosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Presentaciones.

Envases conteniendo 1 y 2 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 25°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.635.

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.

TRB PHARMA S.A.

FRANCISCA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2017-23350298-APN-DERM#ANMAT

JULIETA ROMANENCO
APODERADA

página 11 de 11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23390298-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 6 de Octubre de 2017

Referencia: Prospecto Brexell Plus 7460-17-9 Certif 53635

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.06 15:45:00 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.06 15:45:00 -03'00'



INFORMACION PARA EL PACIENTE

**Brexell Plus
Ibandronato**

Comprimidos recubiertos de 150 mg. Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MEDICO.**

Este medicamento ha sido indicado solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aun si poseen los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.

¿Que contiene Brexell Plus?

Contiene *ácido ibandronico*, un compuesto que pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados bifosfonatos, que se utilizan para el tratamiento de enfermedades de los huesos. El *ácido ibandronico* actúa directamente sobre los huesos fortaleciéndolos, y por lo tanto, reduce la probabilidad de fracturas.

¿En qué pacientes está indicado el uso de Brexell Plus?

Brexell Plus está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

¿En qué casos no debo tomar Brexell Plus?

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia al ibandronato, o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Presenta hipocalcemia (bajo nivel de calcio en sangre).
- Se encuentra imposibilitado para permanecer de manera erguida (parado o sentado) durante por lo menos 30 minutos.
- Presenta problemas en el esófago que retrasan el vaciado gástrico.
- Padece problemas renales severos.
- Es menor de 18 años.
- Se encuentra embarazada o está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Padece algún trastorno del tracto gastrointestinal (como esófago de Barrett, disfagia, enfermedad esofágica sintomática, gastritis, duodenitis, úlcera).
- Aparece dolor abdominal, o en caso de aparición o agravamiento de cuadros de acidez.
- Padece dolor en el muslo, cadera o ingle.
- Ha presentado hipocalcemia o hipovitaminosis D.
- Está en tratamiento dental o va a ser intervenido de cirugía dental.
- Aparece dolor óseo, articular y/o muscular severos.
- Padece problemas renales.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada, ya que el empleo de Brexell Plus no está recomendado durante el embarazo.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando, ya que el empleo de Brexell Plus no está recomendado durante la lactancia.

INDUSTRIA ARGENTINA S.A.
FARMACIA M. FIANDRINO
LABORATORIO TECNICA
SISTEMA DE CALIDAD

IF-2017-23390387-APN-DERM#ANMAT

tzb pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
página 1 de 3
AUTORIZADA



¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- Aspirina / Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como ibuprofeno, diclofenac sódico, naproxeno).
- Productos que contengan calcio, hierro, magnesio, aluminio, complejos vitamínico-minerales.
- Antiulcerosos, como bloqueantes H2 (ranitidina, cimetidina) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol).

¿Qué dosis debo tomar de Brexell Plus y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, la dosis es de un comprimido una vez al mes, en la misma fecha todos los meses.

¿Cómo debo tomar Brexell Plus?

El día del mes elegido debe tomar el comprimido de Brexell Plus por lo menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida del día (excepto agua), y previo a la administración de cualquier medicación o suplemento por vía oral, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas.

No debe masticar ni disolver el comprimido en la boca.

Debe tomarlo con un vaso de agua y estando erguido (sentado o de pie). Es importante que permanezca en esa posición durante los 60 minutos posteriores a la toma del comprimido.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de Brexell Plus?

Si usted olvidó tomar una dosis, dado que el intervalo entre dosis es de 4 semanas, actúe de la siguiente forma:

- Si faltaran más de 7 días para la siguiente dosis, tome el comprimido en la mañana del día siguiente y continúe posteriormente de acuerdo al esquema de dosis programadas previamente. No deben tomarse 2 comprimidos en la misma semana.
- Pero si se acuerda menos de 7 días antes de la próxima dosis programada, no tome la dosis que olvidó. Espere hasta la mañana de su próxima dosis programada y luego siga tomando Brexell Plus como de costumbre.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de Brexell Plus mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de Brexell Plus, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/4962-6666.

Hospital Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿Debo adoptar alguna precaución con la ingesta de alimentos durante el tratamiento con Brexell Plus?

Evite la ingesta simultánea de Brexell Plus y alimentos o bebidas enriquecidos con calcio, magnesio, hierro y aluminio.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con Brexell Plus?

Como todos los medicamentos, Brexell Plus puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con ácido ibandronico incluyen: hipertensión, dispepsia (trastorno de la digestión, cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia), náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia (dolor de las articulaciones), dolor de espalda, dolor en las extremidades, osteoartritis localizada, mialgia (dolor muscular), calambres musculares, nasofaringitis, rinitis, bronquitis, cefaleas, mareos, rash, infección del tracto urinario, insomnio, cuadro símil gripal.

Si Usted presenta alguno de estos efectos indeseables o cualquier otro no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto indeseable?

trib pharma s.a.
FARM. TELMA M. FIANDEIRO
DIRECTORA TÉCNICA
CENTRO CONTROL DE CALIDAD

trib pharma s.a.
IF-2017/2390387-APNDERM#ANMAT
ETA ROMANENCHI
AFIDERADA

página 2 de 3



Tomar un bifosfonato, como ibandronato, para la osteoporosis puede aumentar el riesgo de fractura de fémur. En tal caso, es posible que sienta dolor en caderas, ingle o muslos varias semanas o meses antes de la fractura. Por tal motivo, probablemente su médico evalúe con periodicidad el tratamiento y considere interrumpirlo luego de 3 a 5 años. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar Brexeli Plus?

Debe conservarse a una temperatura no mayor de 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice Brexell Plus después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

Presentación

Envases conteniendo 1 y 2 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y acción social.
Certificado N° 53.635

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 – (1427) Capital Federal

Tel: (011) 4555-3600

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la

Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a

ANMAT Responde 0800-333-1234

M

TRB PHARMA S.A.
TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
SECRETARÍA DE CONTROL DE CALIDAD

IF-2017-23390387-APN-DERM#ANMAT

TRB PHARMA S.A.
JULIETA ROMANENCHI
SECRETARÍA DE CONTROL DE CALIDAD
página 3 de 3



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23390387-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 6 de Octubre de 2017

Referencia: Información para el paciente Brexell Plus 7460-17-9 Certif 53635

El documento fue importado por el sistema GED con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.06 15:45:19 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.06 15:45:19 -03'00'