Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1084

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022874-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ARENDAL / ALENDRONATO forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 10mg autorizado por el Certificado N° 44.037.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 37 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1084

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 18 a 32 para la Especialidad Medicinal denominada ARENDAL / ALENDRONATO propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.037 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-022874-10-9

DISPOSICION Nº 1084

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

IVAX

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO 1084

ARENDAL
ALENDRONATO
Comprimidos 10 mg.

Industria Argentina — VENTA BAJO RECETA

FORMULA:
Cada comprimido contiene:

Alendronato (como alendronato sódico trihidrato)	10,000 mg
Celulosa Microcristalina	94,000 mg
Almidón Glicolato Sódico	4,000 mg
Lactosa	136,895 mg
Estearato de Magnesio	2,000 mg

ACCION TERAPEUTICA:
Alendronato es un aminobifosfonato que actúa como inhibidor de la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

INDICACIONES:
Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento de la Enfermedad de Paget ósea.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
Acción farmacológica: Estudios en animales han indicado el siguiente mecanismo de acción para Alendronato: a nivel celular el alendronato muestra una localización preferencial en las zonas de resorción ósea, específicamente sobre los osteoclastos. Alendronato no modifica el reclutamiento ni la adherencia de los osteoclastos, pero sí inhibe su actividad resortiva. Estudios con Alendronato radiactivo mostraron que la unión de esta droga es diez veces mayor sobre el osteoclasto que sobre el osteoblasto. El examen del hueso de animales tratados con Alendronato radiactivo, mostró formación de hueso normal sobre las zonas de tejido marcadas, con la progresiva incorporación de la droga a la matriz ósea. A medida que la droga se incorpora a la matriz ósea se transforma en inactiva, por lo que es necesario la continuidad del tratamiento para provocar la unión del Alendronato a las nuevas zonas de resorción. Estudios histomorfométricos demostraron que Alendronato provoca una disminución del recambio óseo, esto es las zonas en dónde el hueso es remodelado. De esta manera la formación de hueso supera a la resorción, con la consiguiente ganancia de masa ósea.
Farmacocinética: Absorción: En relación a la vía intravenosa, la biodisponibilidad de Alendronato administrado por vía oral a la mañana 2 horas antes del desayuno, en dosis entre 5 a 40 mg es del 0,7%. La biodisponibilidad de Alendronato disminuye aproximadamente un 40% si se lo administra entre media y una hora antes del desayuno respecto a si se lo ingiere con una antelación de 2 horas. La toma de la droga respetando períodos de no ingesta mayores a dos horas no mostraron ventajas comparativas. La administración concomitante de Alendronato con café o jugo de naranja disminuye la biodisponibilidad de la droga en un 60%.
Distribución: Después de la administración de una dosis de 1mg/kg de Alendronato, la droga se distribuye en tejidos blandos, pero es rápidamente fijada por el tejido óseo o eliminada por el riñón. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 78%.
Metabolismo: No existen evidencias tanto en humanos como en animales de que Alendronato sea metabolizado.
Excreción: Luego de la inyección intravenosa de una dosis de Alendronato marcado con ^{14}C, el 50% de la radioactividad fue eliminada por riñón en 72 horas, mientras que una mínima o nula radioactividad fue registrada en heces. Tras la administración de una dosis endovenosa de 10 mg de Alendronato el clearance renal fue de 71 ml/min., y el clearance sistémico no superó los 200 ml/min. La concentración plasmática se redujo más del 95% en las 6 horas siguientes a la administración intravenosa. La vida media terminal en humanos se estima

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

que excede los 10 años, probablemente reflejando el desprendimiento de Alendronato del esqueleto. Basado en ésto, se considera que después de los 10 años de tratamiento oral con Alendronato, la proporción de la droga liberada del hueso es aproximadamente el 25% de la droga absorbida del tracto digestivo.

POSOLOGIA / DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:
Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: La dosis recomendada es de 10 mg una vez por día. Alendronato debe ingerirse por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicación del día, y solamente con un vaso de agua potable de bajo contenido mineral, ya que la ingestión de otras bebidas, incluida el agua mineral, alimentos o medicamentos pueden reducir la absorción de esta droga. Para asegurar la llegada de la droga al estómago y reducir la posibilidad de irritación esofágica, la dosis se debe ingerir con un vaso grande de agua (aproximadamente 200 ml), y luego de levantarse del reposo nocturno. El paciente no debe acostarse durante los próximos 30 minutos luego de ingerir la dosis, y es conveniente que cuando lo haga haya ingerido el primer alimento del día. No es necesario un ajuste de la dosis en ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Debido a la ausencia de experiencia clínica actual, no se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) (Ver PRECAUCIONES).
Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea: la dosis recomendada es de 40 mg por día durante 6 meses. En casos de recaída de la enfermedad (elevación de los niveles de fosfatasa alcalina) se puede repetir el ciclo de tratamiento con Alendronato.

CONTRAINDICACIONES:
Anormalidades esofágicas en las que por diversas razones se vea comprometido o retrasado el vaciamiento del mismo, ej.: acalasia, estrechez esofágica, megaesófago.
Incapacidad del paciente para permanecer de pie o sentado durante por lo menos 30 minutos.
Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Hipocalcemia.

ADVERTENCIAS:
Al igual que el resto de los bifosfonatos, Alendronato puede causar irritación de la mucosa del tracto digestivo superior. Lesiones esofágicas tales como esofagitis, úlceras o erosiones, se han descripto durante el tratamiento con Alendronato; algunos de los casos requirieron internación por su severidad. Los médicos deben permanecer atentos a la aparición de síntomas como disfagia, odinofagia o dolor retroesternal, debiendo suspender el tratamiento ante la posibilidad cierta de lesión esofágica. El riesgo de sufrir este tipo de lesiones se vio incrementado en pacientes que permanecieron acostados después de tomar la droga o en aquéllos que la ingirieron con una cantidad insuficiente de agua (menos de 200 ml), o en los que continuaron tomando Alendronato a pesar de la presencia de síntomas sugestivos de irritación esofágica.
Debido al efecto irritante de Alendronato sobre la mucosa gastrointestinal, debe observarse precaución con la administración de esta droga a pacientes afectados por patologías esofágicas, gastritis, duodenitis o úlcera gastroduodenal.
Las fracturas atípicas subtrocantéreas del fémur son las fracturas que se producen en el hueso, justo debajo de la articulación de la cadera. Las fracturas diafisarias del fémur que se producen en la parte larga del hueso, son muy poco frecuentes y parecen representar menos del 1% de todas las fracturas de cadera y el fémur en general. Aunque no está claro si los bisfosfonatos son la causa, las fracturas de fémur inusuales se han producido predominantemente en pacientes que toman bifosfonatos.

PRECAUCIONES:
Debido a la ausencia de experiencia clínica actual, no se recomienda la administración de Alendronato a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min).
Antes de iniciar el tratamiento con Alendronato se debe corregir cualquier trastomo del metabolismo mineral óseo, especialmente la hipocalcemia y el déficit de vitamina D.
Se debe mantener durante el tratamiento un aporte dietario adecuado de vitamina D y calcio especialmente cuando la ingesta es insuficiente.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Presumiblemente debido al aumento del contenido mineral óseo durante el tratamiento con Alendronato, pueden producirse pequeñas modificaciones de los niveles de calcemia y fosfatemia que no requieren conductas terapéuticas específicas.
Se han reportado raramente con bisfosfonatos de administración oral, casos de osteonecrosis localizada de mandíbula (ONJ), generalmente asociada a extracciones dentarias y/o infección local con lenta recuperación. La mayoría de los casos en los que se vinculó a los bisfosfonatos con ONJ, ocurrieron en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa. Ante los factores de riesgo conocidos para ONJ, se debe considerar el diagnóstico de cáncer, los tratamientos concomitantes (por ejemplo quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), pobre higiene bucal, y trastornos co-mórbidos (por ejemplo enfermedad de los dientes y/o periodontales pre-existentes, anemia, coagulopatías, infección). Los pacientes que desarrollen ONJ deben recibir la atención adecuada de un cirujano de la boca y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos en el marco de la evaluación del riesgo/beneficio individual. La cirugía dental puede exacerbar esta condición.
En los pacientes que requieran cirugía dental invasiva (por ejemplo extracciones de dientes, implantes), el criterio clínico del profesional y/o cirujano de boca tratante deben guiar el plan de manejo, incluyendo el tratamiento con bisfosfonatos, considerando la evaluación del riesgo/beneficio individual en cada paciente.
Fracturas atípicas subtrocantéreas del fémur y fracturas diafisarias (ver ADVERTENCIAS).

Interacciones: Los suplementos de calcio, los antiácidos, el sucralfato , secuestradores de ácidos biliares, suplementos de hierro, el magnesio o aluminio, y las vitaminas con agregados de minerales, pueden interferir con la absorción del Alendronato; por lo tanto se recomienda no ingerir ningún medicamento hasta pasada por lo menos media hora de la toma del mismo. La coadministración de aspirina puede incrementar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales. No se conocen otras interacciones de significancia clínica. Un reducido grupo de pacientes tratados concomitantemente con Alendronato y estrógenos, fueron evaluados en estudios clínicos y ninguna reacción adversa se pudo atribuir al uso conjunto de ambas drogas.

Carcinogenesis, mutagenesis y trastornos de la fertilidad: En estudios con animales, con dosis entre 0,5 y 4 veces superiores a las dosis habituales en humanos (10 mg/día), se observaron incrementos significativos en la frecuencia de adenomas parafoliculares de tiroides y de adenomas de las glándulas retroorbitarias del ratón (no presentes en el humano). Alendronato no demostró tener efectos genotóxicos in vitro. Alendronato no tiene efectos sobre la fertilidad en animales.

Embarazo: Por no existir estudios con Alendronato en mujeres gestantes, la indicación de dicha droga durante el embarazo debe llevarse a cabo sólo si los potenciales beneficios de su uso superan los riesgos para la madre y el feto.

Lactancia: Alendronato no ha sido estudiado en mujeres durante la lactancia por lo que no se recomienda su uso en estas situaciones.

Uso en pediatría: La seguridad y efectividad de Alendronato en la población pediátrica no ha sido establecida.

Uso en ancianos: No se observaron diferencias en la seguridad y efectividad del Alendronato entre la población añosa y los sujetos menores de 65 años.

Uso en insuficiencia renal: Debido a la falta de experiencia clínica actual, no se recomienda el uso de Alendronato en pacientes con un clearance de creatinina menor a 35 ml/min.

REACCIONES ADVERSAS:
En estudios clínicos realizados con Alendronato las reacciones adversas fueron generalmente leves y no requirieron la suspensión del tratamiento.
Reacciones adversas en mujeres postmenopáusicas tratadas por osteoporosis:
En estudios realizados en mujeres postmenopáusicas el tratamiento debió ser suspendido por reacciones adversas en el 4,1% de las pacientes que recibían Alendronato y en el 6% de aquellas que recibían placebo. Los efectos adversos gastrointestinales, y especialmente los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

episodios de dolor abdominal, fueron los más frecuentemente reportados con el uso de Alendronato.
Los efectos adversos observados con una frecuencia igual o mayor al 1% fueron:
Gastrointestinales: Ocasionalmente: dolor abdominal, náuseas, dispepsia, constipación, diarrea, flatulencia, regurgitación ácida, úlcera esofágica, vómitos, disfagia y distensión abdominal. Raramente: Gastritis.
Musculoesqueléticos: Ocasionalmente: Dolor musculoesquelético.
Sistema Nervioso: Ocasionalmente: Cefalea.
Órganos de los sentidos: Raramente: Trastornos del gusto.
Otros: Raramente se han observado rash y eritema.
Reacciones adversas en pacientes tratados por Enfermedad de Paget ósea:
En un estudio clínicos realizado en pacientes tratados con Alendronato en dosis de 40 mg/día durante 3 a 6 meses no se vieron cambios importantes respecto a los estudios realizados con dosis de 10 mg/día. Sin embargo una tendencia a la aparición de una proporción mayor de efectos adversos gastrointestinales se observó con la dosis de 40 mg/día (17,7% con Alendronato vs. 10,2% con placebo). Un caso de esofagitis y dos de gastritis requirieron la suspensión del tratamiento en el estudio mencionado. El dolor musculoesquelético descripto durante el tratamiento con otros bifosfonatos en la Enfermedad de Paget ósea, fue reportado en el 6% de los casos tratados con Alendronato versus un 1% de los pacientes tratados con placebo, pero raramente requirió la suspensión de la droga. La suspensión del tratamiento por efectos adversos variados se produjo en el 6,4% de los casos que recibían 40 mg/día de Alendronato y en el 2,4% de los que recibían placebo.
Descensos en los niveles séricos de calcio y fósforo se observaron en el 18% y el 10% de los pacientes respectivamente; sin embargo el descenso de la concentración sérica de calcio y fósforo por debajo de los niveles críticos no tuvo diferencias significativas respecto del grupo tratado con placebo.
La experiencia luego de la comercialización de Alendronato mostró la presencia de los siguientes efectos adversos: Esofagitis, erosiones esofágicas y úlceras esofágicas (Ver ADVERTENCIAS).
Hallazgos en pruebas de laboratorio: se observó una disminución asintomática, leve y transitoria del calcio y fósforo séricos del orden de un 18% y 10 % respectivamente en los pacientes tratados con Alendronato, y de un 12% y 3% respectivamente en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la incidencia de una disminución del cacio sérico < a 8.0 mg/dl y del fósforo sérico ≤ a 2.0 mg/dl, fue similar con Alendronato y con placebo.

SOBREDOSIFICACION:
No existe información específica acerca del tratamiento de la intoxicación por Alendronato. Hipocalcemia, hipofosfatemia y efectos adversos gastrointestinales como acidez, esofagitis, gastritis o úlcera pueden observarse como resultado de una sobredosis oral. Puede administrarse leche o antiácidos con el objetivo de unirse al Alendronato en el tubo digestivo. No debe estimularse el vómito ya que el mismo puede provocar irritación esofágica, y se debe indicar al paciente que permanezca en posición erecta. La diálisis no ha demostrado ser beneficiosa.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 654-6648 / 658-7777.

PRESENTACION:
Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos.

MODO DE CONSERVACION:
Conservar en su envase original protegido de la luz a temperatura no mayor a 30°C.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1084

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.037
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Revisión: .....

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directore Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva