

MARVIL[®] 70

ALENDRONATO 70 mg

SOLUCION BEBIBLE

2006

SOLUCION
BEBIBLE



2008 2007
2009
2011 2010
2012
2013

**ESTUDIO MONOGRAFICO
DEL PRODUCTO**

Marzo de 2006

Prólogo:

El desarrollo farmacéutico de los bisfosfonatos como agentes sintéticos osteo-selectivos, se encuentra actualmente en un punto óptimo. Varios compuestos han alcanzado la etapa de aprobación para su prescripción médica, desde el etidronato, agente precursor del grupo, hasta pamidronato, alendronato, risedronato e ibandronato.

Múltiples formas inyectables o de administración oral, son utilizados para el tratamiento de una variedad de osteopatías metabólicas; osteoporosis, las metástasis óseas del cáncer, la osteítis de Paget, las osteopatías secundarias a medicamentos, a las enfermedades del sistema locomotor, o a las endocrinopatías y traumas, etc.

En el tratamiento de la osteoporosis, sin dudas, el alendronato es el compuesto mejor estudiado, el más prescrito en el mundo y con el que pueden resolverse una mayor cantidad de variables clínicas importantes en el quehacer cotidiano del médico práctico. También, se ha comprobado que el alendronato no ha sido superado en eficacia, y tampoco en tolerabilidad cuando se lo compara "cara a cara" en poblaciones reales.

Para la mayoría de los pacientes con osteoporosis, el alendronato es hoy la primera elección de tratamiento, vistas las limitaciones recomendadas para las terapias de reemplazo hormonal (TRH), y la conocida menor eficiencia de los SERMs disponibles.

No obstante los éxitos científicos y la importancia del alendronato que muestran las investigaciones clínicas, el panorama sanitario en hospitales y consultorios no progresa con la misma expectativa. Las cifras epidemiológicas sobre la incidencia de la osteoporosis siguen en aumento, especialmente en América Latina, donde según la IOF (Internacional Osteoporosis Foundation) para la década del 2040-2050 se espera una duplicación en la incidencia de la enfermedad(1). Los pacientes que entonces padecerán de fracturas importantes, deformaciones discapacitantes y severos deterioros en su calidad de vida, hoy tienen alrededor de 40-50 años de edad. Esto significa que están en posición de poder cambiar efectivamente ese pronóstico, si médicamente se logra resolver el dilema que plantea la clara separación que existe entre los resultados de investigación y el que se "palpa" en los consultorios médicos.

Anualmente se efectúan intensos debates en los congresos especializados acerca de las causas por las cuales el beneficio que muestran los bisfosfonatos en los estudios clínicos controlados no puede ser totalmente trasladado a la práctica clínica.

Entre los factores determinantes se describen: el bajo cumplimiento de las prescripciones, los problemas de tolerabilidad digestiva, las dificultades e inconstancias en la absorción de los bisfosfonatos orales, los factores educativos y los económicos, que en su conjunto afectan al éxito terapéutico⁽²⁻⁸⁾.

Un factor crítico en la práctica es el aseguramiento del adecuado impacto del alendronato en el metabolismo óseo de cada paciente, garantizando que el alendronato llegue al hueso en forma y tiempos similares a los que se demostraron con éxito, en los pacientes que participaron de los estudios clínicos.

Además de los problemas de cumplimiento, casi naturales en etapas asintomáticas de la enfermedad, se observan actualmente problemas asociados a la calidad de las formulaciones farmacéuticas, aspecto muy sensible en productos de biodisponibilidad extremadamente baja como son los bisfosfonatos orales.

Elisium S.A., provee al mercado Argentino e Internacional del mejor alendronato disponible, comprobado por estudios específicos de su materia prima⁽⁹⁾ de equivalencias in vitro y bioequivalencia⁽¹⁰⁾ y por varios estudios independientes, experimentales o clínicos^(5,11-18).

Las formulaciones de Elisium S.A. son examinadas y aprobadas por varias agencias regulatorias internacionales.

Elisium S.A. reúne actualmente a los investigadores y técnicos de Gador S.A. y Casasco S.A., extensamente experimentados en el desarrollo de formulaciones destinadas a la administración de productos para el tratamiento de la osteoporosis.

La nueva fórmula de alendronato que hoy llega a sus manos ha sido patentada internacionalmente⁽¹⁹⁾ y está destinada a asegurar que el mejor principio activo para tratar la osteoporosis, el alendronato, pueda estar óptimamente disponible en el esqueleto humano, minimizando los riesgos potenciales característicos de las formulaciones sólidas que afectan a todos los bisfosfonatos.

Elisium S.A., se enorgullece de poner a disposición del cuerpo médico a Marvil® 70 Solución Bebible, un producto original y de desarrollo tecnológico avanzado, que constituye una verdadera solución para varios de los problemas prácticos en el uso clínico de alendronato.

En esta actualización monográfica resumiremos los datos que marcan la vigencia del alendronato como principal recurso terapéutico para combatir la osteoporosis; los factores que en la práctica médica afectan el adecuado impacto de los esquemas de administración de alendronato, las características de Marvil® 70 Solución Bebible y las nuevas perspectivas que esta formulación ofrece para optimizar el panorama sanitario del tratamiento de la osteoporosis en nuestro medio. El objetivo es posibilitar que más pacientes se beneficien con una medicación vigente y notable como el alendronato.

Contenido

1. Vigencia del alendronato en el tratamiento de la osteoporosis	2
2. Problemas a resolver para alcanzar el óptimo beneficio terapéutico	3
3. Marvil [®] 70 Solución Bebible: Fundamentos y características de una nueva formulación	4
3.1. Absorción de los bisfosfonatos	4
3.2. Tolerabilidad digestiva	4
3.3. Calidad Farmacéutica de los comprimidos de alendronato	5
4. Seguridad de alendronato administrado en Solución Bebible	5
4.1. Estudios de toxicidad, irritación y tolerabilidad digestiva no clínicos	5
5. Garantías de eficacia de alendronato en Solución Bebible	6
5.1. Estudio de comparación entre comprimidos y solución oral de alendronato	6
6. Perspectivas de Marvil [®] 70 Solución Bebible en el tratamiento de la osteoporosis	7
6.1. ¿Más absorción de alendronato o mejor absorción del mismo?	7
6.2. ¿Más tolerado o mejor tolerado?	7
6.3. ¿Mayor eficacia o eficacia más previsible?	8
6.4. ¿Tiene ventajas para el cumplimiento del tratamiento?	8
6.5. ¿Es una fórmula de elección? ¿Para quienes?	8
7. Epílogo	9
8. Descripción del producto	9
8.1. Definición	9
8.2. Composición	9
8.3. Características	10
8.4. Posología, indicaciones, contraindicaciones e interacciones	10
8.5. Advertencias particulares	10
8.6. Cómo se provee	10
9. Bibliografía	10

1. Vigencia del alendronato en el tratamiento de la osteoporosis

Conocer la eficiencia terapéutica de un tratamiento que se aplica en forma prolongada para prevenir las fracturas por fragilidad en osteoporosis, lleva mucho tiempo de investigación y experiencias prácticas. Hoy, el alendronato ha cumplido con todas las etapas pre y post-autorización sanitaria como para que se pueda afirmar que es el agente más adecuado para ser prescripto en osteoporosis.

Para la vasta mayoría de los pacientes afectados por osteoporosis, los márgenes de eficacia y seguridad demostrados por alendronato no han sido superados, tal como lo demuestran los estudios de meta-análisis^(20,21), los ensayos comparativos y controlados⁽²²⁻²⁴⁾ o las revisiones de expertos académicos⁽²⁵⁾.

Alendronato ha sido estudiado en una variedad de casos clínicos que incluye a pacientes con osteoporosis post-menopáusica y senil⁽²⁶⁾, la del varón⁽²⁷⁾, secundaria a desórdenes hormonales⁽²⁸⁾, medicamentos⁽²⁹⁾, problemas músculo-esqueléticos⁽³⁰⁾, traumáticos⁽³¹⁾, hepáticos⁽³²⁾, diabéticos⁽³³⁾, las hiper-calciurias idiopáticas⁽¹²⁾, los cuadros intestinales⁽³⁴⁾, o por desuso locomotor⁽³⁵⁾ y en las formas más extremas de fragilidad ósea como son los niños con Osteogénesis Imperfecta⁽³⁶⁾. Estos estudios se complementan con la documentación de los efectos de alendronato en tratamientos sostenidos de hasta 10 años de plazo⁽³⁷⁾, que en su conjunto le proporcionan al clínico una fuente valiosa de datos para resolver las particularidades de los casos que individualmente debe tratar.

Alendronato, en dosis semanales, demostró ser mejor que risedronato en estudios clínicos comparativos cara a cara y randomizados, tanto versus la versión semanal de risedronato^(22,23), como versus las versiones de administración diaria de ese compuesto⁽²⁴⁾.

Estudios fármaco-económicos muestran claramente que para prevenir una nueva fractura por fragilidad, en pacientes que al menos tienen una fractura previa (osteoporosis establecida), se necesitan tratar a 22 pacientes con alendronato, durante 3 años y a 35 pacientes con risedronato durante ese mismo lapso, para lograr el mismo beneficio. Estos datos revisten mayor importancia si se tiene en cuenta que al costo propio de un mayor consumo de medicación deben agregárseles los de las consecuencias por menor eficacia; un argumento que vigilan los sistemas de seguridad social de todo el mundo.

Los tratamientos comparados o asociados con parato-hormonas (PTHs)⁽³⁸⁾, SERMs o terapias de reemplazo hormonal^(11,39,40), no constituyen alternativas sino más bien opciones temporales para determinados pacientes, de acuerdo con los resultados publicados en investigaciones clínicas.

El ibandronato es un conocido bisfosfonato, largamente estudiado con resultados variables y alternantes. Si bien ha podido demostrar efectividad para reducir fracturas en tratamientos con dosis diarias⁽⁴¹⁾, presenta resultados negativos con algunos esquemas intermitentes⁽⁴²⁾. Las tasas de reducción de nuevas fracturas, en estudios no comparados, resultan inferiores a las de alendronato y risedronato^(41,43) y con ellos, se relativizan sus perspectivas fármaco-económicas, con énfasis en nuestro medio.

Los problemas de absorción neta de los bisfosfonatos en general, cobran mayor importancia cuando las administraciones son menos frecuentes, al restarse las chances de recupero de tomas. Culturalmente, los esquemas inyectables propuestos para largo plazo no prosperan en nuestro medio, salvo en pacientes que no disponen de otras opciones. La preocupación por las porciones de hueso que pueden quedar metabólicamente congeladas con los esquemas intermitentes, de hecho, altamente depresores del metabolismo óseo, todavía no está dilucidada, muchos menos cuando se toma en cuenta a pacientes de mayor edad, con osteopenias críticas o enfermedades asociadas.

Otras nuevas opciones en desarrollo, algunas de ellas con algunos aspectos atractivos, pero ninguna que sugiera un progreso radical, deberán también superar todos estos cuestionamientos que en la práctica se han ido estudiando y resolviendo con el esquema de administración semanal de alendronato.

Dejando las cuestiones científicas y técnicas para los expertos en investigación, el hecho de que alendronato sea el producto más prescripto en el mundo para el tratamiento de la osteoporosis, indica la confianza alcanzada entre los profesionales médicos independientemente de los aspectos culturales, educativos y socioeconómicos en el que se encuentren. Y este dato indica que afirmar la vigencia del alendronato no es un argumento sino un hecho concreto.

Interpretación clínica:

Los datos científicos, epidemiológicos y sanitarios demuestran que alendronato es la medicación anti-osteoporótica más conveniente para la mayoría de los pacientes. Las posibles ventajas parciales de otros productos no equiparan los beneficios de alendronato.

2. Problemas a resolver para alcanzar el óptimo beneficio terapéutico

Se considera beneficio terapéutico óptimo a aquel que se demuestra en los estudios clínicos, randomizados y controlados, en cuanto a la posibilidad de reducir nuevas fracturas por fragilidad y en un grado aceptable de tolerabilidad^(26,27).

Los estudios clínicos se diseñan como para que el margen de error probabilístico de estas cifras sea menor al 5%. De manera que en tratamientos efectuados en medios hospitalarios o de consultorio, la mayoría de los pacientes debería encontrar resultados similares.

Sin embargo, un problema común a todos los tratamientos de osteoporosis es la baja tasa de cumplimiento y acatamiento de las prescripciones médicas⁽⁴⁴⁾.

Una manera de sobrellevar pautas complejas de administración de bisfosfonatos ha sido mejorada a través de formulaciones semanales que permiten menor frecuencia de ingesta de bisfosfonatos y/o formulaciones “amigables”.

La administración práctica de alendronato semanal, sin embargo tiene algunos aspectos conocidos que restan por solucionar. Entre ellas, la necesidad de tomar la medicación en ayunas, sin otra medicación concomitante, con agua abundante y de buena calidad, no demasiado mineralizada y luego manteniéndose en posición erguida, durante al menos 30 minutos. Estas instrucciones tienden a asegurar el correcto tránsito del comprimido por el tracto digestivo superior, su posterior disgregación y disolución en el sitio de absorción (estimado un 20% en estómago y un 80% en intestino en modelos experimentales), proporcionándole un medio digestivo apto para estos procesos. Lo mismo ocurre con cualquier otro medicamento, pero siendo la biodisponibilidad de los bisfosfonatos orales muy baja, el problema es crítico en este caso, y los pacientes deben ser formalmente educados al respecto. Si se respetan estas instrucciones, y el paciente mantiene la constancia de tomar la medicación todas las semanas, durante 3 o más años (lo que determinan los estudios clínicos), sin olvidos e interrupciones, entonces puede pronosticarse un grado de beneficio similar al de los estudios clínicos.

Porque está probado que la calidad de la formulación farmacéutica afecta las fases de disgregación y disolución⁽⁴⁵⁾ es prudente recurrir a las formulaciones de alendronato de calidad comparable a la que se utilizó en las investigaciones clínicas, como el caso de las formulaciones de Marvil^{®(10)}.

Una forma racional de mantener la prescripción de alendronato en los pacientes, sin embargo, está dada por la aparición de las formas bebibles de alendronato, que ya tienen al principio activo en solución y por consiguiente no son afectables por una cantidad de factores que sí interactúan con las otras formulaciones. Estas formas ya fueron aprobadas por la FDA en los Estados Unidos y la EMEA en Europa. Elisium S.A. dispone a Marvil[®] 70 Solución Bebible, un producto de exportación, que simplificará el manejo de los tratamientos de la osteoporosis con alendronato y permitirá que una mayor cantidad de pacientes puedan acceder al producto que actualmente brinda los mayores beneficios y seguridad en osteoporosis.

3. Marvil[®] 70 Solución Bebible: fundamentos y características de una nueva formulación

Marvil[®] 70 Solución Bebible es una nueva formulación para la administración oral de alendronato. Ha sido diseñada para optimizar los tratamientos a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis. La formulación contempla mejoras en aspectos farmacéuticos prácticos y sus beneficios pueden comprenderse mejor analizando las características de absorción de los bisfosfonatos, las particularidades de su tolerabilidad digestiva y las diferencias existentes entre la calidad de las formulaciones disponibles en el mercado farmacéutico.

3.1. Absorción de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son agentes insolubles en lípidos y de escasa o difícil solubilidad en el medio digestivo⁽⁴⁶⁾. Además su estructura cristalina, presenta grados de ionización y características adsorbentes o quelantes, que en su conjunto explican la muy baja biodisponibilidad de estas sustancias cuando se administran por la vía oral. En efecto, el porcentaje absorbible es de sólo un 0,7 al 1% para alendronato, y del 0,6% para ibandronato^(47,48). Por este motivo, en la práctica deben adoptarse cuidados para que los pacientes cumplan con las instrucciones adecuadas que aseguren la absorción.

Los bisfosfonatos no pueden atravesar la mucosa digestiva por vías trans-celulares, ni por el espacio inter-celular. Sin embargo, promueven una interacción inicial con las proteínas estructurales del intersticio, desnaturalizan a algunas de ellas, y consecuente se facilita la entrada de líquidos edematizantes. Este nuevo y transitorio espacio es la puerta de entrada para que algunas moléculas de alendronato soluble puedan atravesar la barrera digestiva y penetrar a la circulación sistémica para alcanzar su sitio final de acción en el esqueleto^(47,49).

Como ocurre con todos los fármacos, sólo la fracción soluble puede difundir hacia la circulación y la cantidad total absorbida es una relación natural entre el tamaño de esa fracción y la superficie digestiva expuesta a la misma, pero aquí limitada por la capacidad reactiva individual de la superficie gastrointestinal de cada individuo.

Los bisfosfonatos pueden absorberse tanto en el estómago como en el intestino, principalmente en sus primeras porciones, de acuerdo con datos experimentales en condiciones óptimas de administración, generalmente mediante soluciones orales^(50,51). Indudablemente, el intestino ofrece una superficie de mayor amplitud. Sin embargo, en la práctica, si la fase de tránsito gástrico se prolonga o es afectada por reflujos digestivos o escasamente estimulada por ingesta de bajos volúmenes de agua, el bisfosfonato puede, hipotéticamente, hallarse acotado a una absorción predominantemente gástrica, arriesgando que la ya muy baja biodisponibilidad se anule.

3.2. Tolerabilidad digestiva

Los bisfosfonatos pueden precipitar fácilmente en el medio digestivo y contactar la mucosa digestiva a una concentración insoluble elevada, en un sitio determinado del tracto digestivo superior, "efecto píldora". Esto promueve una reacción tisular mayor, responsable de los efectos adversos conocidos para todos los bisfosfonatos^(52, 53).

Eventualmente, el material insoluble puede permanecer en el interior digestivo por varios minutos cuando la formulación no es de buena calidad, existiendo productos que demoran mucho en desintegrarse o no lo hacen en forma completa⁽⁴⁵⁾, o eventualmente la parte insoluble puede integrarse al reflujo esofágico, en los pacientes predispuestos. De aquí proviene la recomendación de preservar la posición erguida, luego de la toma de los comprimidos, hasta que el fin del tiempo de ayuno favorezca la quelación y dispersión del material no absorbido.

El ácido alendrónico libre tiene propiedades irritantes, al igual que los demás ácidos bisfosfónicos y sus

sales⁽⁵⁴⁾, sin embargo, no está dilucidado si esta forma o la formación de complejos son los responsables principales de las manifestaciones digestivas indeseables.

Interpretación clínica:

Todos los bisfosfonatos orales pueden presentar problemas de disgregación y disolución en el medio digestivo y ello puede afectar tanto la absorción como la tolerabilidad digestiva.

El alendronato administrado en solución elude las fases problemáticas y asegura la disponibilidad de una fracción soluble adecuada, siempre, en todos los casos.

3.3. Calidad farmacéutica de los comprimidos de alendronato

Cuando se trata de administrar medicaciones cuya naturaleza de absorción es crítica, el cuidado de la calidad farmacéutica es un aspecto importante en el acto médico de la prescripción. Está demostrado que distintas formulaciones orales sólidas de alendronato no cumplen con las especificaciones de calidad, equivalentes al preparado de referencia utilizado en las investigaciones clínicas^(45,10), por consiguiente, no garantizan que el paciente alcance los beneficios descritos en esos estudios (figura 1).

Las diferencias residen principalmente en el proceso de disgregación y disolución de la mayoría de los comprimidos comerciales. Además, debiera considerarse que muchos preparados ni siquiera tienen descrita la naturaleza de la materia prima que utilizan, estando la misma ligada a las propiedades físico-químicas propias del alendronato.

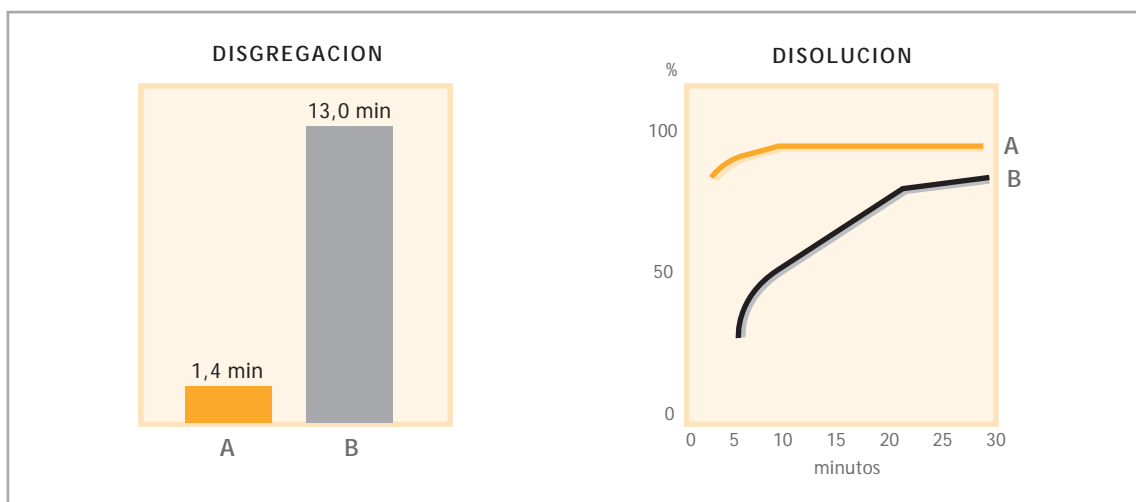


Figura 1. Curvas de disolución de distintas preparaciones comerciales conteniendo alendronato adaptado de Epstein⁽⁴⁵⁾. El mayor tiempo de disgregación y la lenta disolución del preparado B provocan un considerable tiempo de exposición de partículas insolubles en el tracto digestivo superior. En este caso durante un tiempo equivalente al período de ayuno post-toma.

4. Seguridad de alendronato administrado en Solución Bebible

4.1. Estudios de toxicidad, irritación y tolerabilidad digestiva⁽⁵²⁻⁵⁸⁾

Como con casi todos los desarrollos de compuestos farmacológicos, los estudios generales de toxicidad aguda, sub-aguda y crónica, carcinogénesis, de embriogénesis y fertilidad, de toxicidad en órganos especiales y de farmacodinamia en general, llevados a cabo con alendronato en animales de distintas especies, se emplearon métodos de administración que incluían el principio activo en soluciones preparadas

para administrar por sonda bucal o bien con el agua de consumo diario. Es decir, que la masa crítica de datos toxicológicos disponibles para alendronato reproducen más las condiciones del producto dado en solución que en sus formas orales sólidas, que fueron mayormente estudiadas en las fases clínicas.

En efecto, si bien los problemas de irritación tisular experimental se describen con todos los bisfosfonatos orales, los problemas particulares de irritación digestiva severa se observaron con las formas orales sólidas utilizadas en los estudios clínicos y luego en la práctica diaria. A punto tal que la conocida esofagitis por alendronato fue denominada "efecto píldora" haciendo referencia al problema de la formulación más que al del principio activo^(52,53). Por consiguiente, las formulaciones orales bebibles de alendronato tienen un respaldo de seguridad pre-clínica más apropiado que el de los comprimidos.

No obstante, visto la importancia del factor "concentración de alendronato", se han efectuado estudios específicos con soluciones orales, incluyendo experimentos con la formulación utilizada en Marvil[®] 70 Solución Bebible.

Interpretación clínica:

Las soluciones orales de alendronato son bien toleradas de acuerdo con los antecedentes toxicológicos, estudios experimentales específicos y datos clínicos. Particularmente la Solución de Marvil[®] 70 Solución Bebible se encuentra dentro del margen adecuado de seguridad en cuanto a la dosis y la concentración de alendronato.

5. Garantías de eficacia de alendronato en Solución Bebible

De acuerdo con los criterios técnicos, científicos y regulatorios, que actualmente aceptan las agencias sanitarias de mayor rigurosidad, Marvil[®] 70 Solución Bebible es una nueva formulación que contiene un principio activo, en dosis, vía de administración y esquema semanal, ya aprobados por su eficacia y seguridad.

De modo que las garantías de eficacia de este producto resultan del análisis que proporcionan los estudios de biodisponibilidad comparativa o de equivalencia, una vez comprobada la calidad de la materia prima utilizada.

Los estudios técnicos fueron primariamente realizados con la solución oral de alendronato aprobada por la FDA y que se resumen a continuación.

5.1. Estudio de comparación entre comprimidos y solución oral de alendronato

Se llevó a cabo sobre 108 sujetos sanos, que recibieron comprimidos de alendronato de 70 mg y soluciones bebibles conteniendo 35 ó 70 mg, en un triple cruzamiento de tratamientos⁽⁵³⁾. Cada participante recibió las medicaciones siguiendo las instrucciones del protocolo (que incluían la ingesta de los comprimidos seguidos de 250 ml de agua y de los bebibles seguidos de 60 ml adicionales de agua) y luego se recolectó la orina acumulada durante 36 horas, a efectos de cuantificar las cantidades de alendronato eliminadas durante ese período. Siendo los niveles plasmáticos de alendronato muy bajos para la sensibilidad de los sistemas de detección, y el hecho de que el alendronato no se metaboliza internamente, este método es el aceptado para este tipo de estudios.

Las cantidades de alendronato (medias geométricas) recuperadas luego de tomar la solución de 70 mg fueron del 99% con referencia a las cantidades recuperadas luego de tomar el comprimido de 70 mg (margen de confianza 90%=90-110), indicando que la absorción es comparable (es decir tienen igual biodisponibilidad).

En cambio, la dosis de 35 mg en solución presentó una absorción menor, no comparable. Estudios con dosis mayores mostraron la ausencia de linealidad de datos.

Interpretación clínica:

El alendronato no se absorbe en forma proporcional a su dosis en todos los casos, de modo que no deben fraccionarse las dosis en base a equivalencias matemáticas. La dosis de 70 mg semanal es la única que garantiza reducción de nuevas fracturas.

Por otra parte, técnicamente no es necesario demostrar bioequivalencias entre soluciones de alendronato (en este caso ambas fórmulas no tienen un proceso de desintegración y disolución que pueda diferenciarlas, estando la totalidad del principio activo disuelto y en forma estable). La estabilidad de Marvil® 70 Solución Bebible ha sido evaluada, durante tiempos prolongados y bajo condiciones extremas de almacenamiento, de acuerdo con los requerimientos regulatorios vigentes.

6. Perspectivas de Marvil® 70 Solución Bebible en el tratamiento de la osteoporosis

Un nuevo producto genera expectativas acerca de las bondades del mismo y Marvil® 70 Solución Bebible efectivamente las tiene. Las siguientes son preguntas y repuestas que el médico práctico puede formularse con el uso del mismo.

6.1. ¿Más absorción de alendronato o mejor absorción del mismo?

La cantidad total de alendronato que puede absorberse por dosis depende de varios factores que interactúan simultáneamente. Visto el particular mecanismo de absorción de los bisfosfonatos orales la reactividad de la mucosa digestiva parece ser un aspecto limitante y que no puede ser modificado por ninguna formulación incluida la de Marvil® 70 Solución Bebible. *De manera que no debe esperarse un aumento de la biodisponibilidad de alendronato, tal como ha sido demostrado en los estudios efectuados a tal efecto.*

Sin embargo, el problema médico práctico ocurre cuando, por cuestiones propias del paciente o de la formulación que contiene alendronato la absorción se reduce o anula por una escasa formación de partículas solubles del mismo en el medio digestivo. Marvil® 70 Solución Bebible garantiza el 100% de alendronato en solución como para que estos problemas puedan ser eludidos o minimizados. Los estudios de cinética muestran que las personas que toman alendronato en solución tienen menos variaciones en su absorción, que cuando toman formas sólidas⁽⁵⁶⁾, probablemente como producto de una menor afectación general de este mecanismo cinético. *Se puede decir que la absorción de alendronato administrado en solución es más constante (o menos variable) y ello es importante en los tratamientos prolongados.*

6.2. ¿Más tolerado o mejor tolerado?

La tolerabilidad digestiva a los bisfosfonatos también está sujeta a la interacción de diversos tipos de variables farmacéuticas, anatómicas y funcionales del paciente e interacciones eventuales con el contenido digestivo. Marvil® 70 Solución Bebible elude o minimiza algunas de ellas pero no todas. Si se considera que *los efectos digestivos más severos debidos a bisfosfonatos como los espasmos dolorosos esofágicos, ulceraciones o hemorragias se asocian a problemas de disgregación de las formulaciones sólidas y/o al reflujo de elementos insolubles de dichas formas sólidas hacia el esófago, esto no sucederá con Marvil® 70 Solución Bebible en la cual el alendronato ya esta 100% en una solución segura.* Lógicamente, se espera una reducción de eventos severos por alendronato, aunque no necesariamente de la frecuencia global de efectos adversos, que por sí ya es baja comparable a la de los pacientes que solo reciben calcio y vitamina D.

Para los pacientes añosos o quienes puedan presentar comorbilidades que afecten su tránsito esofágico o

para pacientes con dificultades deglutorias, Marvil® 70 Solución Bebible, representa una opción de inmejorable tolerancia.

Con referencia a las precauciones en las tomas de las formulaciones, como con toda ingesta de líquidos debe adoptarse precauciones con aquellos pacientes que por senilidad avanzada o comorbilidad pueden tener propensión a la derivación de líquidos hacia la laringe. Los pacientes con tales antecedentes deben ser advertidos apropiadamente.

6.3. ¿Mayor eficacia o eficacia más previsible?

La eficacia del alendronato ha sido demostrada en grandes estudios clínicos, controlados y randomizados, a través de la reducción significativa de fracturas vertebrales y extravertebrales, en períodos de 3 años de seguimiento, luego extendido hasta 10 años de seguimiento.

Para asimilar las tasas de éxito terapéutico obtenidas en los estudios clínicos a las que uno pueda obtener en condiciones hospitalarias o del consultorio ambulatorio, debe garantizarse que el impacto del alendronato en el metabolismo óseo de cada paciente sea esencialmente similar al de los estudios clínicos. Para ello deben utilizarse formulaciones elaboradas con principios activos de alta calidad, en formas farmacéuticas adecuadas y obtener la cooperación del paciente para adherir a las instrucciones de toma manteniendo esa constancia de tratamiento durante un tiempo prolongado no inferior al año. **Marvil® 70 Solución Bebible** es una nueva formulación que tiene ese preciso objetivo terapéutico, el de contribuir a reproducir en cada paciente los beneficios que muestran los estudios científicos.

La Solución Bebible es naturalmente menos problemática que las formas sólidas y en algunos pacientes este factor será de mayor importancia que en otros. El alendronato no debe disgregarse del comprimido para disolverse, porque esta 100% en solución. Tampoco importa la calidad y cantidad de agua con que se toma el alendronato porque éste ya viene con el agua necesaria y de la calidad necesaria para su absorción. Si en cada paciente se obtiene una mayor cooperación y constancia de toma, y una menor dependencia con los factores que afectan la absorción y tolerabilidad del alendronato, se aproxima proporcionalmente al beneficio esperado. **Marvil® 70 Solución Bebible no es un producto diseñado para aumentar la eficacia conocida del alendronato en los estudios clínicos sino para lograr que esa eficacia se cumpla en la práctica diaria y en la mayor cantidad de pacientes posibles.**

6.4. ¿Tiene ventajas para el cumplimiento del tratamiento?

Marvil 70® Solución Bebible fue diseñado con este propósito específico.

Cuando las causas de incumplimiento son:

1. **Efectos indeseables digestivos:** Marvil 70® Solución Bebible elude la producción transitoria o prolongada de partículas insolubles producto de la disgregación del comprimido y reflujos de estas partículas con alta concentración de alendronato, que son las causantes de la irritación digestiva. Simplemente, Marvil 70® Solución Bebible se desliza rápida y suavemente por el tracto digestivo superior.
2. **Aspectos psicológicos:** Pueden estar relacionados con la dificultad para ingerir comprimidos, o por connotaciones negativas, típicos de la toma de medicaciones con indicaciones engorrosas en pacientes con enfermedades crónicas asintomáticas. El aspecto frutal de **Marvil 70® Solución Bebible**, similar a un jugo de naranja administrado antes del desayuno puede alivianar esa carga psicológica.
3. **La ausencia de percepción de beneficios:** Atribuibles por problemas de absorción o cambios por otras formulaciones de menor calidad a la prescrita. **Marvil 70® Solución Bebible** es la forma más segura de proporcionar una fracción absorbible de alendronato ya que el producto no puede ser sustituido.

6.5. ¿Es una fórmula de elección? ¿Para quiénes?

Marvil® 70 Solución Bebible es una fórmula nueva destinada al tratamiento de la osteoporosis con alendronato 70 mg, una vez por semana. Contiene el hasta ahora mejor principio activo comprobado para el tratamiento de la osteoporosis que es el alendronato monosódico. La calidad del mismo es garantizada por los procesos de manufactura, aprobado para exportación, publicaciones técnicas y científicas y audi

torias independientes y documentadas de calidad farmacéutica.

La dosis semanal promueve el mejor cumplimiento al reducir la frecuencia de dosis y mejorar la tolerabilidad del tracto digestivo superior. Pero a diferencia de las formas sólidas, su contenido de alendronato en una forma 100% soluble elude los problemas frecuentes de pacientes que adhieren poco a las instrucciones de toma, o los problemas que afectan la disgregación y disolución por problemas anatómicos o funcionales de los pacientes.

Marvil® 70 Solución Bebible ha sido diseñado para ser prescrito en pacientes poco cumplidores o adherentes a las instrucciones de toma del alendronato, para quienes pueden presentar comorbilidades que afecten su tránsito digestivo o absorción, aquellos que presentan efectos adversos que amenazan la continuidad del tratamiento, quienes consideran que una forma líquida es más aceptable o prefieren una solución que puede asociarse al momento ideal de su toma, media hora antes del desayuno, el día elegido de la semana. También, los pacientes que han cambiado el alendronato por otros bisfosfonatos de menor eficiencia terapéutica pueden intentar optar por el principio activo mejor y quienes padecen el natural desgaste psicológico de los tratamientos prolongados encontrarán una alternativa lógica.

La prescripción de **Marvil® 70 Solución Bebible** no puede ser cambiada, al no existir sustitutos, siendo ésta una forma de asegurar la calidad de los tratamientos en los pacientes en quienes se considera esencial la administración de alendronato.

Marvil® 70 Solución Bebible es la opción adecuada para tratar la osteoporosis al combinar el mejor principio activo, el alendronato, con la mejor forma de administración, la solución bebible.

7. Epílogo

Marvil® 70 Solución Bebible es el fruto de investigaciones, iniciadas en el año 2001, destinadas a mejorar racionalmente el modo de administración oral de alendronato en el tratamiento prolongado de la osteoporosis.

Elisium S.A., que suma las experiencias de Casasco S.A. y Gador S.A., pone a disposición del médico un producto de química fina y alta calidad, que cumple con todas las especificaciones actuales, incluyendo estudios de seguridad y garantías de eficacia. Consciente de que el principal beneficiario es el paciente que demanda soluciones concretas para sus trastornos metabólicos del esqueleto, en especial cuando éste encuentra limitado su acceso al compuesto que le ofrece la mayor perspectiva para su salud, el alendronato.

Marvil® 70 Solución Bebible contiene el mejor principio activo, en el mejor modo de administración, para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis.

8. Descripción del producto

8.1. Definición

Marvil® 70 Solución Bebible es una nueva forma farmacéutica para la administración de alendronato oral, una vez por semana, para el tratamiento de diversos tipos de osteoporosis.

8.2. Composición

Marvil® 70 Solución Bebible contiene:

Alendronato monosódico (equivalente a 70 mg de la forma trihidratada)

Excipientes para color y sabor de jugo de naranja

Excipientes espesantes para darle cuerpo de jugo de naranja

Agua destilada c.s.p. 100 mL

8.3. Características

Marvil® 70 Solución Bebible es una solución de alendronato con excipientes en suspensión, diseñada para darle aspecto, gusto y cuerpo de jugo frutal. El sabor es de jugo de naranjas y la preparación está lista para ser tomada.

Contiene el 100% de alendronato monosódico en solución en una concentración del 0,7%. Su forma líquida facilita el tránsito rápido y seguro por el tracto digestivo superior, y el mayor acceso a la fase intestinal de absorción.

8.4. Posología, indicaciones, contraindicaciones e interacciones

Las mismas que las ya conocidas para los comprimidos de 70 mg de alendronato (consultar el prospecto interior de envase antes de prescribir).

8.5. Advertencias particulares

El frasco de 100 mL de Marvil® 70 Solución Bebible, contiene una sola dosis, por lo que debe ser ingerido de una vez y en su totalidad.

La solución debe ser ingerida lentamente con precaución en pacientes con riesgo de aspirar líquidos hacia laringe/tráquea. En esos casos el período de ayuno de 30 minutos post-toma debe considerarse a partir de la toma del último sorbo. Si el paciente tiene antecedentes de aspiración de líquidos, la solución de alendronato debe ser contraindicada.

Hasta tanto se modifiquen las pautas regulatorias y al igual que los comprimidos, la solución oral de alendronato se encuentra contraindicada en acalasia y trastornos severos de la motilidad esofágica.

8.6. Cómo se provee

Marvil® 70 Solución Bebible se provee en envases conteniendo 4 frascos (4 dosis) cada uno.

Producto patentado: WO 02/058708 A1, 2002; y patentes pendientes en otros países ⁽¹⁹⁾.

9. Bibliografía

1. Cooper C et al, Hip fractures in the elderly-a worldwide projection, *Osteoporosis Int*, 1992, 2:285.
2. Finigan J y col. Adherence to osteoporosis therapies. *Osteoporosis Int* 2001, 12: S48.
3. Caro JJ y col. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fractures rate in actual practice. *Osteoporosis Int* 2004, 15: 1003.
4. Cramer JA y col. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1453.
5. Lombas C y col. Compliance with alendronate treatments in an osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res* 2001, 15: S529.
6. Mc Combs JS y col. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004, 48: 271.
7. Yood RA y col. Compliance with pharmacological therapy for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003, 14: 965.
8. Simon JA y col. Patient preference for once-weekly alendronate 70mg versus once-daily alendronate 10mg: a multicenter, randomized, open label, cross-over study. *Clin ther* 2002, 24: 1871.
9. Vega D y col. Monosodium 4-amino-1-hydroxy-1,1-butaneyldiphosphonate tri-hydrate (alendronate). *Acta Cryst* 1996, C52: 2198.
10. Roldán EJA y col. In vitro and in vivo equivalence studies of alendronate monosodium tablets. *Arzneim Forsch Drug Res* 2005, 55: 93.

11. Ulla MR y col. Efectos del alendronato oral, la hormoterapia de reemplazo y la combinación de ambos sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas. *Medicina (Buenos Aires)* 1997, 57: 49.
12. Weisinger JR y col. Papel del hueso en la fisiopatología de la hipercalciuria idiopática. *Medicina (Buenos Aires)* 1997, 57: 45.
13. Zeni S y col. Do different aminobisphosphonates have similar preventive effect on experimental thyroid hormone induced osteopenia in rats? *Calcif Tissue Int* 2001, 69: 305.
14. Plotkin LI y col. Prevention of osteocytes and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonins. *J Clin Invest* 1999, 104: 1363.
15. Oh HJ y col. Effects of combination therapy of Alend[®] & HRT for postmenopausal osteoporosis in Korean women: 1-year results. *J Korean Osteopor Assoc* 2001, 8: 49.
16. Negri A y col. Short term compliance to daily alendronate treatment in 1875 patients with osteoporosis. The ECMO study. *J Bone Miner Res* 2001, 16 (suppl): 407.
17. Negri A. y col. Daily and weekly alendronate compliance. A South American experience. *Osteoporosis Int* 2004, 15 (suppl 1): S87.
18. Nuñez D. Farmacovigilancia. Registro de eventos adversos. DC 570, 2004 (Datos en archivos Gador SA)
19. Zanetti D y col. Composition for prevention and/or treatment of metabolic bones, process for preparing such compositions and use thereof. Patente WO 02/058708 A1, 2002.
20. Cranney A y col. Meta-Analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. II Meta-Analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002, 23: 508.
21. Papapoulos SE y col. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005, 16: 468.
22. Rosen CJ y col. Treatment with once-weekly alendronate 70mg compared with once-weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 141.
23. Sebban AI y col. Response to therapy with once-weekly alendronate 70mg compared to once-weekly risedronate 35mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2004, 20: 2031.
24. Hosking D y col. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomized placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004, 20: 383.
25. Emkey R y col. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002, 17: S1.
26. Black DM y col. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention trial FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 4118.
27. Orwoll E y col. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343: 604.
28. Khan AA y col. A double blind randomized placebo controlled trial of alendronate in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001, 16: S226.
29. Saag K y col. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998, 339: 292.
30. Cantatore FP, y col. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999, 26: 2318.
31. Venesmaa PK y col. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 2126.
32. Zein CO y col. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005, 42:762.
33. Pivonello R y col, Effect of short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2349.
34. Shane E y col. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004, 350: 767.
35. Ruml LA y col. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res* 1995, 10: 655.

36. Dimeglio LA y col. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Bone Miner Res* 2006 ,21:132.
37. Bone HG y col. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004, 350: 1189.
38. Rittmaster RS y col. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2129.
39. Zanchetta JR y col. Effects of teriparatide [Recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 1.
40. Johnell O y col. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 985.
41. Chesnutt H y col. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004, 19: 1241.
42. Recker R y col. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004, 34: 890.
43. Recker RR y col. A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fracture in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporosis Int* 2000, 11: S209.
44. Bocuzzi SJ y col. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2005, 6(suppl 3):S24.
45. Epstein S y col. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (Alendronate). *Curr Med Res Opin* 2003, 19: 781.
46. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. Parthenon Pub Group, New York, 1995.
47. Gertz BL y col. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995, 58: 288.
48. Tanko LB y col. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone* 2003, 32: 421.
49. Roldán EJA y col. Aplicación clínica de los principios farmacocinéticos de los bisfosfonatos. *Medicina* (Buenos Aires) 1997, 57: 76.
50. Lin JH y col. Effects of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate in rats. *Drug Metab Dispos* 1992, 20: 473.
51. Rodan GA y col. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporosis Int* 1993, 2: S5.
52. Demerjian N y col. Severe oral ulcerations induced by alendronate. *Clin Rheumatol* 1999, 18: 349.
53. De Groen PC y col. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996, 335: 1016.
54. Twiss IM y col. The effects of nitrogen-containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an in vitro model for intestinal epithelium. *J Bone Miner Res* 1999, 14: 784.
55. Choi JH y col. Feasibility study for the development of alendronate sodium patch. 2002. (Datos en archivos, Pacific R&D).
56. Datos en www.fda.gov. Application number 21-575 Fosamax Oral Solution. 2003.
57. Mondelo N y col. Informe IG-8801/34, 2002. (Datos en archivos Gador SA)
58. Cryer B y col. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacol* 2005, 3: 127.

Consultar el prospecto interior de envase antes de prescribir Marvil® 70 Solución Bebible.

Este estudio monográfico Marvil® 70 Solución Bebible tiene una versión completa que se actualiza permanentemente, la cual Ud. puede solicitar a través de su APM o bien en www.gador.com.ar o www.casasco.com.ar.

*Estudio Monográfico - 1a ed. - Buenos Aires: Gador, 2006. 16 p.; 20x28 cm. ISBN 987-9255-29-1
1. Productos Medicinales-Investigación. 2. Productos Medicinales-Trastornos Oseos. CDD 615.107.
Fecha de catalogación: 31/01/2006*

MARVIL[®] 70

ALENDRONATO 70 mg

SOLUCION BEBIBLE

ELISIUM