



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 4796

BUENOS AIRES, 16 JUN 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016972-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELISIUM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MARVIL 70 / ALENDRONATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION BEBIBLE, ALENDRONATO 70 mg, aprobada por Certificado N° 52.527.

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.

✓
Rp. |



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

DISPOSICIÓN N° 4796

Que a fojas 842 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MARVIL 70 / ALENDRONATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION BEBIBLE, ALENDRONATO 70 mg, aprobada por Certificado N° 52.527 y Disposición N° 5986/05, propiedad de la firma ELISIUM S.A., cuyos textos constan de fojas 722 a 746, 754 a 778 y 786 a 810, para los prospectos y de fojas 747 a 753, 779 a 785 y 811 a 817, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5986/05 los prospectos autorizados por las fojas 722 a 746 y la información para el paciente autorizada por las fojas 747 a 753, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

✓
Rp.
/



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

DISPOSICIÓN N° 4796

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.527 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016972-13-6

DISPOSICIÓN N° **4796**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

✓
Rof.
T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**4796** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.527 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELISIUM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MARVIL 70 / ALENDRONATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION BEBIBLE, ALENDRONATO 70 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5986/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006851-05-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6411/08 (prospectos).	Prospectos de fs. 722 a 746, 754 a 778 y 786 a 810, corresponde desglosar de fs. 722 a 746. Información para el paciente de fs. 747 a 753, 779 a 785 y 811 a 817, corresponde desglosar de fs. 747 a 753.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma ELISIUM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.527
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{16 JUN 2015}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-016972-13-6

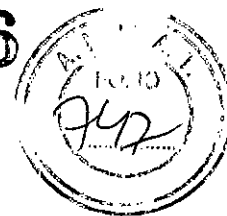
DISPOSICIÓN N°

4796

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

4796
16 JUN 2015



INFORMACION PARA EL PACIENTE

**MARVIL® 70
ALENDRONATO 70 mg**

Solución Bebible

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada frasco de **MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE** contiene, una dosis única semanal de Alendronato 70 mg (como sal sódica trihidrato), en un vehículo cuya composición es:

Metilparabeno	80,0 mg
Propilparabeno	20,0 mg
Goma Xántica	60,0 mg
Colorante Amarillo Ocaso	6,0 mg
Sucralosa	30,0 mg
Esencia de naranja	350,0 mg
Agua purificada c.s.p	100,0 ml

Información general

Es recomendable leer este prospecto interno para pacientes, antes de comenzar el tratamiento con **MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE** y leerlo nuevamente cada vez que se renueve la prescripción.

Se sugiere tomar suplementos de calcio y vitamina D, en caso de ser inadecuada la ingesta en la dieta, (consultar a su Médico). El ejercicio con soporte de peso debe considerarse en forma conjunta con la modificación de ciertos hábitos, tales como el consumo de tabaco y/o el consumo excesivo de alcohol, en caso de que existan estos factores.

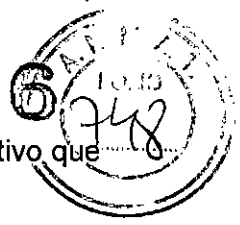
ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Usted **NO** debe tomar **MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE** en los siguientes casos:

- Si tiene problemas para tragar líquidos
- Si su médico le ha dicho que tiene niveles de calcio en sangre bajos.
- Si es alérgico a **MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE** o es alérgico a alguno de sus componentes.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. M...
Director T...
ELISIUM S.A.



- Si tiene problemas en su esófago (el esófago es la parte del tubo digestivo que conecta la boca con el estómago)
- Si no puede estar parado o sentado en posición recta por lo menos por 30 minutos.
- Si se encuentra embarazada.
- Si se encuentra "dando el pecho" a su bebé.
- Si es niño o adolescente.

Es importante que antes de tomar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, le comente a su médico:

- Si tiene alergias.
- Si tiene problemas al tragar
- Si tiene problemas de esófago, estómago o digestivos
- Si su médico le ha dicho que tiene esófago de Barrett (una lesión con cambios en las células del sector bajo del esófago)
- Si tiene problemas con sus encías
- Si planea realizar una extracción dental
- Si tiene bajo nivel de calcio en la sangre
- Si tiene problemas renales

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE contiene excipientes que pueden causar reacciones alérgicas.

Su médico le recomendará antes de comenzar el tratamiento un examen odontológico, si usted padece alguna de las siguientes condiciones:

- Si está en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- Si está tomando corticosteroides (como prednisona o dexametasona).
- Si tiene cáncer.
- Si tiene escasa o mala higiene dental, o enfermedad en las encías
- Si no realiza un cuidado dental periódico

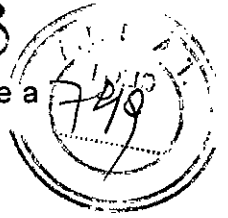
Es adecuado, continuar con el control odontológico durante el tratamiento según la recomendación de su odontólogo.

Hable con su médico sobre los medicamentos que toma, vitaminas, suplementos ya sean prescritos o no por un profesional. Tenga una lista de todos los medicamentos



ELISIUM
Dr. Jorge S.
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



que toma y no olvide llevarla cada vez que concurra a su médico. No olvide decirle a su médico si toma, especialmente, alguno de los siguientes:

- Antiácidos
- Aspirina
- Anti-inflamatorios no esteroideos

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cuánto, cuándo y cómo usarlo?

Tome MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE tal como su médico le ha dicho.

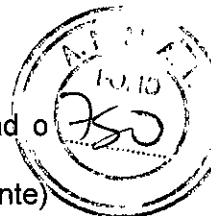
Instrucciones de uso

- ✓ La dosis es de 1 frasco de 70 mg una vez por semana.
 - ✓ Elija un día de la semana en el cual va a realizar la toma. Cada semana realizará la toma el mismo día.
 - ✓ Cuando llegue el día de la semana elegido, beba 1 dosis de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, con el estómago vacío, luego de levantarse a la mañana y antes de tomar cualquier comida, bebida o medicamento.
 - ✓ Beba toda la botella del medicamento sentado o parado.
 - ✓ Al terminar de beber MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, beba por lo menos 30 ml de agua corriente (de la canilla). Puede luego beber más agua corriente.
 - ✓ No beba agua mineral, jugo, leche, café, té.
- Después de tomar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE espere por lo menos 30 minutos:
- Antes de acostarse. Puede permanecer sentado, parado o caminando.
 - Antes de ingerir su primera comida o bebida salvo que sea agua corriente.
 - Antes de tomar otros medicamentos, incluyendo antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas.
- No se acueste hasta después de haber ingerido su primera comida del día.
- No tome MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE al acostarse o antes de levantarse a la mañana.
- En caso de no seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de que se produzcan problemas esofágicos.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suárez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINOZZI
Director Te
ELISIUM S.A.

4796



-En caso de desarrollar síntomas de enfermedad esofágica (tales como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o acidez nueva o empeoramiento de la ya existente) deje de tomar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE y consulte con el Médico.

Olvido de dosis

-En caso de omitir tomar su dosis semanal de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, no debe tomarla más tarde ese mismo día. Debe tomar la dosis la mañana siguiente de haberlo recordado. No debe tomar dos dosis el mismo día, sino que debe volver a tomar una dosis una vez por semana, tal como estaba previsto en un principio, el día elegido.

Si ha tomado MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata, tome un vaso lleno de leche. No se acueste y no trate de vomitar.

Es importante que usted continúe tomando la medicación por el tiempo que su médico se la ha indicado. Si tiene dudas o consultas, concurra a su médico.

EFFECTOS INDESEABLES

Como cualquier medicamento MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE puede provocar efectos indeseados.

Los efectos más frecuentes de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE son:

Acidez

Diarrea

Dolor abdominal en la zona del estómago

Molestia estomacal

Constipación

Dolor en los huesos, articulaciones o músculos


Náuseas

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE puede ocasionar efectos adversos serios, entre los cuales se encuentran:

-**Problemas esofágicos.** Algunas personas desarrollan problemas esofágicos (esófago: es la parte del tubo digestivo que conecta la garganta con el estómago), entre ellos se encuentra: irritación, úlceras del esófago que a veces pueden sangrar, inflamación. Es importante que tome MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, como su médico se lo ha indicado, para disminuir las posibilidades de tener problemas esofágicos.(ver INSTRUCCIONES DE USO). En caso de desarrollar síntomas de

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINO
Director T.C.
ELISIUM S.A.

4796 

enfermedad esofágica (tales como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o acidez nueva o empeoramiento de la ya existente) deje de tomar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE y consulte con el Médico.

-Algunas personas que toman MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, desarrollan **dolor en los huesos, articulaciones y músculos.**

-**Bajos niveles de calcio en sangre (hipocalcemia).** MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE puede producir disminución de los niveles de calcio en la sangre. Esta alteración debe ser corregida antes de empezar a tomar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, sino es probable que empeore durante el tratamiento. La mayoría de las personas que tienen bajos los niveles de calcio en sangre no tienen síntomas. Algunos desarrollan síntomas como: entumecimiento u hormigueo en los dedos, pies y alrededor de la boca, espasmos o calambres en los músculos. Consulte con su médico si presenta alguno de estos síntomas de hipocalcemia.

Su médico podría prescribirle calcio y vitamina D. Estos medicamentos son útiles para ayudar a prevenir los niveles bajos de calcio en sangre. Es importante tomarlos como su médico le ha recomendado

-Algunas personas han desarrollado inusuales **fracturas del hueso del muslo.** Los síntomas incluyen dolor inusual o nuevo en su cadera, ingle o muslo.

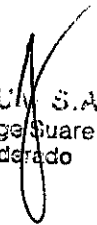
-**Problemas graves en la mandíbula (osteonecrosis).** Su médico debe examinar su boca antes comenzar a tomar alendronato. Puede recomendarle consultar con su dentista antes de iniciar el tratamiento. Mantenga una buena higiene dental durante el mismo.


-Usted puede desarrollar reacciones alérgicas como urticaria, hinchazón de lengua, cara, o garganta. También se han presentado casos con empeoramiento de asma bronquial.

Dígale a su médico si tiene cualquier efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

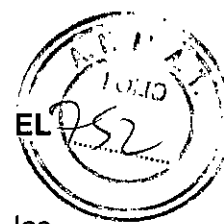
Estos no son todos los efectos secundarios posibles de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE. Para obtener más información, consulte a su médico.

"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"


ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado


Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4798



PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

Conducción de vehículos

Durante el uso de este medicamento pueden ocurrir efectos indeseados que afectan su capacidad para conducir vehículos o máquinas. Usted puede presentar dolores severos en huesos, músculos y articulaciones, visión borrosa o mareos. Cada individuo puede presentar una respuesta diferente.

Consulte a su médico.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

UNA CORRECTA INFORMACION ES PARTE DE LA CALIDAD DE UN MEDICAMENTO

MODO DE CONSERVACION

¿Dónde y cómo guardar el medicamento?

Conserve este medicamento entre 15° y 30°, en un recipiente bien cerrado.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE: Envases conteniendo 4 frascos de dosis única semanal de solución bebible x 100 ml.



"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ELISIUM S.A.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



Marvil® 70 Solución bebible, elaborado en Ruta Nacional N°38, Km 4305. P° Parque

Ind. El Pantanillo. Provincia de Catamarca

Director Técnico: Pablo Minkowicz, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.527

Fecha de última revisión: __/__/__

✓

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO MINKOWICZ
Director
ELISIUM S.A.

4796



Proyecto de prospecto

**MARVIL® 70
ALENDRONATO 70 mg**

Solución Bebible

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada frasco de **MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE** contiene, una dosis única semanal de Alendronato 70 mg (como sal sódica trihidrato), en un vehiculo cuya composición es:

Metilparabeno	80,0 mg
Propilparabeno	20,0 mg
Goma Xántica	60,0 mg
Colorante Amarillo Ocaso	6,0 mg
Sucralosa	30,0 mg
Esencia de naranja	350,0 mg
Agua purificada c.s.p	100,0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico. Código ATC: M05B 04.

INDICACIONES

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE está indicado en:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, aumenta la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas, inclusive las de cadera y columna (fracturas por compresión vertebral). La osteoporosis se puede confirmar por medio del hallazgo de masa ósea baja (al menos 2 desviaciones estándares por debajo de la media premenopáusica) o mediante la

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suárez
Apoderado

Farm. F. O. A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



4796

presencia o antecedentes de fracturas por osteoporosis. (Ver. acción farmacológica, *Farmacodinamia*).

- Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis.

ACCION FARMACOLOGICA

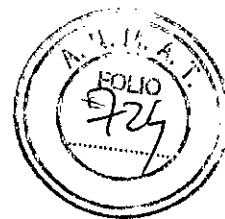
Mecanismo de Acción

La bibliografía describe para los estudios en animales el siguiente modo de acción: a nivel celular, el alendronato muestra localización preferencial por los sitios de resorción ósea, específicamente debajo de los osteoclastos. Los osteoclastos se adhieren normalmente a la superficie ósea pero carecen del borde plegado que es indicativo de la resorción activa. El alendronato no interfiere con el reclutamiento o acoplamiento de osteoclastos, pero inhibe su actividad. Los estudios en ratones sobre la localización de [³H] alendronato radioactivo en los huesos mostraron que la captación sobre las superficies osteoclásticas es aproximadamente 10 veces mayor que sobre las superficies osteoblásticas. Los huesos examinados 6 y 49 días después de la administración de [³H] alendronato en ratas y ratones, respectivamente, mostraron que el hueso normal se formó en el pico de alendronato, que fue incorporado en la matriz. Mientras se incorpora en la matriz ósea, el alendronato no es farmacológicamente activo. Por lo tanto, el alendronato debe administrarse continuamente para suprimir los osteoclastos en las superficies de resorción recientemente formadas. La histomorfometría en mandriles y ratas demostró que el tratamiento con alendronato reduce el recambio óseo (es decir la cantidad de sitios en los que el hueso es reconstruido). Además, la formación ósea excede la resorción ósea en estos sitios de reconstrucción, originando aumentos progresivos de masa ósea.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



Farmacodinamia

El alendronato es un bisfosfonato que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe, específicamente, la actividad de los osteoclastos, las células de resorción ósea. El alendronato reduce la resorción ósea sin ningún efecto directo en la formación ósea, aunque este último proceso se reduce, en última instancia, debido a que la resorción y formación ósea se combinan durante el recambio óseo.

Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja que ocasiona un mayor riesgo de fracturas. El diagnóstico puede confirmarse mediante el hallazgo de una masa ósea baja, evidencia de fractura por rayos X, antecedentes de fractura osteoporótica, o pérdida de altura o cifosis, indicativo de fractura vertebral (columna vertebral). La osteoporosis ocurre tanto en varones como en mujeres pero es más común entre las mujeres después de la menopausia, cuando el recambio óseo aumenta y el porcentaje de resorción ósea excede el de la formación ósea.

Los estudios de seguridad y eficacia de alendronato fueron realizados con distintos esquemas posológicos. Para proporcionar una información completa aquí se incluye a varios de ellos.

Las dosis orales de alendronato (5, 20 y 40 mg durante seis semanas) en mujeres postmenopáusicas produjeron cambios bioquímicos indicativos de una inhibición de la resorción ósea, dependiente de la dosis, que incluyeron disminuciones del calcio urinario y de los marcadores urinarios de la degradación del colágeno óseo (tales como deoxipiridinolina y los N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo I). Estos cambios bioquímicos volvieron a los valores basales en sólo tres semanas después de la discontinuación de la terapia con alendronato y no difirieron de los observados con el placebo después de 7 meses.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suárez
Apoderado

Farm. PASLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con alendronato 10 mg/día (hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de los marcadores de resorción ósea, deoxipiridinolina y N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo I, en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, hasta alcanzar niveles similares a los observados en mujeres postmenopáusicas sanas. Se observaron disminuciones similares en pacientes en estudios de prevención de la osteoporosis que recibieron alendronato 5 mg/día. La disminución en el porcentaje de resorción ósea indicada por estos marcadores fue evidente tan pronto como al mes, y tres a seis meses después alcanzó una meseta que se mantuvo durante todo el tratamiento con alendronato. En los estudios de tratamiento de la osteoporosis, alendronato 10 mg/día disminuyó los marcadores de la formación ósea, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica del hueso, en aproximadamente un 50% y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 25 a 30%, hasta alcanzar una meseta después de 6 a 12 meses. En los estudios de prevención de la osteoporosis, alendronato 5 mg/día, disminuyó la osteocalcina y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 40% y 15%, respectivamente. Se observaron reducciones similares en el porcentaje de recambio óseo en mujeres postmenopáusicas durante estudios de un año de duración con la administración de alendronato 70 mg una vez por semana para el tratamiento de la osteoporosis y alendronato 35 mg una vez por semana para la prevención de la osteoporosis. Estos datos indican que el porcentaje de recambio óseo alcanzó un nuevo estado de equilibrio, a pesar del aumento progresivo en la cantidad total de alendronato depositado en el hueso.

✓ En estudios de un año de duración con alendronato 35 y 70 mg administrado una vez por semana, se observaron reducciones similares en los meses 6 y 12. La reducción del fosfato sérico puede reflejar no sólo el equilibrio mineral óseo positivo debido al alendronato sino también una disminución en la reabsorción renal del fosfato.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



4796

Osteoporosis en el varón

El tratamiento de hombres con osteoporosis con alendronato 10 mg/día durante dos años redujo la excreción urinaria de N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno de tipo I en aproximadamente un 60% y redujo la fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente un 40%.

FARMACOCINETICA

Absorción

En la bibliografía publicada, se puede encontrar que en relación a una dosis intravenosa (IV) de referencia, la biodisponibilidad oral media del alendronato en mujeres fue del 0,64% con dosis que oscilan de 5 a 70 mg administradas después de un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estándar. La biodisponibilidad oral de alendronato 10 mg en varones (0,59%) fue similar a la de las mujeres cuando se administró después de un ayuno nocturno y dos horas antes del desayuno.

De acuerdo con un estudio que examina el efecto de sincronización de una comida sobre la biodisponibilidad del alendronato en 49 mujeres postmenopáusicas, la biodisponibilidad disminuye (en aproximadamente un 40%) cuando se administra 10 mg de alendronato ya sea media o una hora antes de un desayuno estándar, en comparación con la dosificación administrada dos horas antes de la ingesta de alimentos. En estudios publicados de tratamiento y prevención de la osteoporosis, el alendronato resultó eficaz cuando se administró por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

La biodisponibilidad resulta insignificante independientemente de si el alendronato se administra con o hasta dos horas después de un desayuno estándar. La administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranja reduce la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodera.co

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



Se ha realizado un estudio de bioequivalencia (aleatorizado, con tratamientos cruzados, de dosis única, en ayuno) donde se ha demostrado que la solución bebible de alendronato 70 mg/100 ml (MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE) es bioequivalente a los comprimidos de alendronato 70 mg de referencia. Participaron en el mismo, 104 voluntarios sanos de sexo masculino, y se evaluó como parámetro primario, la cantidad total de alendronato eliminado a través de la orina desde la administración del medicamento hasta 36 horas posteriores a la toma ($AE_{0-36 h}$) y la tasa de excreción urinaria máxima (R_{max}), resultando ambos en rango de bioequivalencia ($AE_{0-36 h}$: 81,8-105,7 y R_{max} : 81,7-106,2).

Distribución

Estudios preclínicos (en ratas macho) muestran que el alendronato se distribuye transitoriamente a los tejidos blandos después de la administración IV de 1 mg/kg, pero se redistribuye rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución, a concentraciones plasmáticas estables medias es por lo menos 28 L en los seres humanos. Las concentraciones de la droga en el plasma después de dosis orales terapéuticas son demasiado bajas (menos de 5 ng/mL) para la detección analítica. La unión proteica en el plasma humano es de aproximadamente un 78%.

Metabolismo

No existe evidencia de que el alendronato sea metabolizado en los animales o en los seres humanos.

Excreción

Después de una dosis IV única de [¹⁴C] alendronato, aproximadamente el 50% de la radioactividad se excretó en la orina dentro de las 72 horas y se recuperó poca, o no se recuperó, radioactividad en las heces. Después de una dosis IV única de 10 mg, la depuración renal del alendronato fue de 71 ml/min (64, 78; intervalo de confianza [IC] del 90%) y la depuración sistémica no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



plasmáticas disminuyeron en más del 95% dentro de las seis horas posteriores a la administración IV. Se calcula que la vida media terminal en los seres humanos excede los 10 años y probablemente refleje la liberación del alendronato del esqueleto. Sobre la base de lo expuesto anteriormente, se calcula que después de 10 años de tratamiento oral con alendronato (10 mg por día) la cantidad de alendronato liberada diariamente del esqueleto es de aproximadamente un 25% de lo absorbido del tracto gastrointestinal.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica. La biodisponibilidad oral del alendronato en niños es similar a la observada en adultos. Sin embargo, MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, no está indicada en niños (Ver PRECAUCIONES).

Sexo. La biodisponibilidad y la fracción de una dosis IV excretada en la orina fueron similares en varones y mujeres.

Población geriátrica. La biodisponibilidad y la disposición (excreción urinaria) fueron similares en los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. No se requiere ningún ajuste de dosis en este grupo etéreo (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Raza. No se han realizado estudios farmacocinéticos con diferencias de razas.

Insuficiencia renal. Los estudios preclínicos muestran que, en las ratas con falla renal, hay mayores cantidades de droga en el plasma, riñón, bazo y tibia. En los controles sanos, la droga que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en la orina. No se halló evidencia de saturación en la captación ósea después de una dosificación de tres semanas con dosis IV acumulativas de 35 mg/kg en ratas macho jóvenes. Si bien no se dispone de información clínica, es probable que, al igual que en los animales, la eliminación del alendronato por vía renal se reduzca en pacientes con deterioro de la

ELISIA S.R.L.
Dr. Jorge Suárez
Apodado

Farm. PABLO A. MINOZZI S.R.L.
Director: T...
ELISIA S.R.L.

4796



función renal. Por lo tanto, se podría esperar una acumulación un tanto mayor de alendronato en el hueso en pacientes con deterioro de la función renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (*clearance* de creatinina de 35 a 60 ml/min). **Al igual que con otras formulaciones no se recomienda el uso de alendronato, en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia con alendronato en la falla renal.**

Insuficiencia hepática. Debido a que existe evidencia de que el alendronato no es metabolizado ni excretado en la bilis, no se llevaron a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de la dosis.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, es de 1 frasco de solución bebible, una vez a la semana. MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE debe ingerirse íntegramente y de una sola vez. MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, debe tomarse por lo menos media hora antes de la ingestión de la primer comida, bebida o medicamento del día, acompañado de 30 ml de agua corriente potable, solamente (ver PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*). Es probable que otras bebidas (incluyendo el agua mineral, té, café, leche, jugo de naranja), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del alendronato (ver PRECAUCIONES, *Interacciones Farmacológicas*). Para favorecer la llegada al estómago y por lo tanto reducir el potencial de irritación esofágica, MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, debe ingerirse al levantarse a la mañana, en forma completa (la botella entera) seguida de 30 ml de agua corriente. Se puede beber agua adicional. Los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, no debe tomarse al acostarse ni antes de

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



levantarse por la mañana. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*).

En el caso de omitir la dosis semanal de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, se debe tomar la solución bebible en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis (solución bebible) el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un frasco semanal, en el día de la semana que se ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada (ver PRECAUCIONES, *General*).

No es necesario un ajuste de dosis para las personas de edad avanzada ni para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 35 a 60 ml/min). No se recomienda para pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia.

No se ha definido aún la duración del tratamiento. En el tratamiento de la osteoporosis, la seguridad y la eficacia del alendronato monosódico han sido establecidas según la información clínica disponible, que abarcan un período de cuatro años. Los pacientes que reciben bifosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. Aquellos pacientes con un perfil de riesgo bajo de fractura, deben ser considerados para interrumpir la droga luego de 3 a 5 años de tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente.

CONTRAINDICACIONES

- Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge S. S. S.
Apoderado

Farm. CARLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



- Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos.
- Pacientes con dificultad para tragar líquidos.
- Los pacientes con alto riesgo de aspiración no deben recibir MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES, *General*).

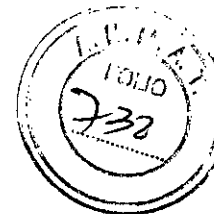
ADVERTENCIAS

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE, al igual que otros bifosfonatos, puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. En pacientes que recibieron tratamiento con alendronato se han registrado experiencias adversas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, ocasionalmente con hemorragia y raramente seguidas por estenosis esofágica. Dado que en algunos casos estas experiencias han sido severas, los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica (disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición de acidez o empeoramiento de la misma), deben suspender la administración de MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE y solicitar atención médica. Aparentemente, el riesgo de desarrollar efectos adversos esofágicos severos es mayor en aquellos pacientes que se recuestan después de tomar alendronato, que no logran ingerirlo con suficiente agua, o bien que continúan ingiriendo la droga posterior al desarrollo de síntomas indicativos de irritación esofágica. En consecuencia, es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto. En aquellos pacientes que no puedan cumplir con las mismas debido a una incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento con alendronato bajo estricta supervisión.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. M...
Director I...
ELISIUM S.A.

4796





Debido a los posibles efectos irritantes del alendronato sobre la mucosa del aparato gastrointestinal superior y a un posible empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE a pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior tales como: disfagia, alteraciones esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras, o con antecedentes en el último año, de enfermedad gastrointestinal mayor como sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior o piloroplastia. En pacientes con esófago de Barrett, debe realizarse un cuidadoso análisis, tras valorar beneficios y riesgos potenciales en forma individual, antes de su indicación. Cáncer de Esófago: a la fecha existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos orales, las anomalías persistentes de la mucosa esofágica en pacientes con esofagitis erosiva usualmente secundario a la administración inapropiada de bifosfonatos orales podría potencialmente conducir al desarrollo de cáncer.

Han ocurrido algunas notificaciones luego de la comercialización del producto, de úlceras gástricas y duodenales, en algunos casos severas y en otros con complicaciones. No se ha observado un aumento del riesgo en los estudios clínicos extensos.

Dolor músculo-esquelético

Luego de la comercialización del producto, ha sido notificado dolor severo y ocasionalmente incapacitante a nivel óseo, articular y/o muscular, en pacientes recibiendo bifosfonatos, incluyendo alendronato. Los síntomas varían en su aparición desde un día a varios meses luego del inicio el tratamiento. La mayoría de las afectadas fueron mujeres postmenopáusicas. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas graves. En general, en la mayor parte de los pacientes los

✓

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado


Farm. PABLO A. MINNO
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



síntomas calman al discontinuar el tratamiento. Puede ocurrir recurrencia sintomática ante la reexposición con la misma droga u otro bifosfonato.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la proporción de pacientes sintomáticos en ambos grupos fue similar.

Osteonecrosis de la mandíbula

Ha sido reportada osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental, frecuentemente con demora en la curación en pacientes que toman bifosfonatos. La mayoría de los casos reportados de bifosfonatos asociados a osteonecrosis han sido de pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenoso, aunque algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica.

Deben tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis incluyen: procedimientos odontológicos invasivos (extracción dentaria, implantes, cirugía), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (Ej. quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides), mala higiene bucal y trastornos comórbidos (Ej. Enfermedad dental pre-existente, anemia, coagulopatía, infección). El riesgo podría aumentar con el tiempo de exposición a los bifosfonatos.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras se encuentren bajo una terapia con bifosfonatos deberían recibir atención de un Cirujano Dental. La cirugía dental puede exacerbar la situación. La interrupción del tratamiento con bifosfonatos debe ser considerada según la valoración de riesgos y beneficios en forma individual. En aquellos casos donde se requiera realizar procedimientos dentales invasivos, la interrupción del tratamiento con bifosfonatos podría reducir en algunos casos el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. La opinión clínica del

ELISUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apostado

Farm. PABLO A. MINYOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

4796



Médico tratante y/o del cirujano dental debería guiar el plan a seguir en cada paciente basado en la valoración de los riesgos y beneficios individuales.

Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur

En algunos pacientes tratados con bifosfonatos se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier porción de la diáfisis del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta el área supracondílea; tienen orientación transversal o son cortas y oblicuas y no hay evidencia de pulverización. No se ha determinado relación causal, ya que estas fracturas también se presentan en pacientes osteoporóticos que no han recibido bifosfonatos.

Las fracturas atípicas del fémur pueden ser bilaterales y comúnmente ocurren sin que haya impacto o luego de un impacto mínimo en el área afectada. Muchos pacientes refieren dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como un dolor sordo en el muslo semanas a meses antes de que ocurra una fractura completa. Algunos reportes notan que los pacientes afectados también estaban bajo tratamiento con glucocorticoides al momento de producirse de la fractura.

Debe sospecharse una fractura atípica y debe realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur, a todo paciente con antecedente de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle. En estos casos, luego de la confirmación, se debe descartar la presencia de fractura en el miembro contralateral. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos hasta que los riesgos y beneficios puedan ser evaluados en cada paciente en forma individual.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



4796

PRECAUCIONES

Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato (ver CONTRAINDICACIONES).

Otros trastornos que afectan el metabolismo mineral (tales como la deficiencia de la vitamina D y/o el hipoparatiroidismo) también deben ser tratados de manera efectiva. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato.

Presumiblemente debido a los efectos de alendronato sobre el aumento mineral óseo, se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante, en quienes el índice de recambio óseo previo al tratamiento puede ser muy elevado y en pacientes que reciben glucocorticoides en quienes la absorción de calcio puede ser menor.

El hecho de asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides.

Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <35 mL/min). (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Excipientes

Esta solución contiene excipientes que pueden causar reacciones alérgicas.

Interacciones farmacológicas

La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Se desconoce la relevancia clínica de esta mayor biodisponibilidad y si ocurrirán

ELISUM S.A.
Dr. Jorge Starez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

4796



aumentos similares en pacientes a los que se les administran antagonistas orales H₂ u otras formulaciones.

En pacientes sanos, la prednisona oral (20 mg tres veces por día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del alendronato (un aumento medio que oscila del 20 al 44%).

Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes probablemente interfieran con la absorción del alendronato.

Suplementos de calcio/Antiácidos

Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral.

Aspirina

En los estudios clínicos publicados, la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina.

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINEs)

El alendronato puede administrarse en pacientes que toman AINEs. En un estudio clínico controlado de 3 años de duración (n=2027) durante el cual la mayoría de los pacientes recibieron AINEs concomitantemente con alendronato, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales superiores fue similar en los pacientes que tomaron alendronato 5 ó 10 mg/día en comparación con los que tomaron placebo. No obstante, dado que el uso de AINEs se asocia con la irritación gastrointestinal, se debe actuar con precaución durante el uso concomitante con alendronato.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suárez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOVICH
Director Técnico
ELISIUM S.A.



En ensayos clínicos, las pacientes que recibieron alendronato y estrógenos (intravaginales, trasdérmicos u orales) no presentaron reacciones atribuidas a su uso concomitante.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

Los adenomas de la glándula de Harderian (una glándula retroorbital que no está presente en los seres humanos) aumentaron en ratones hembra con dosis altas ($p=0,003$) en un estudio sobre carcinogenicidad oral de 92 semanas de duración con dosis de alendronato de 1, 3 y 10 mg/kg/día (machos) o 1, 2 y 5 mg/kg/día (hembras). Estas dosis son equivalentes a 0,1 – 1 vez una dosis máxima diaria recomendada de 40 mg (osteítis deformante) sobre la base del área de la superficie mg/m^2 . Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

Los adenomas de las células parafoliculares (tiroides) aumentaron en ratas macho con altas dosis ($p=0,003$) en un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años de duración con dosis de 1 y 3,75 mg/kg del peso corporal.

Estas dosis son equivalentes a 0,3 y 1 veces la dosis diaria humana de 40 mg basada sobre el área de la superficie mg/m^2 . Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

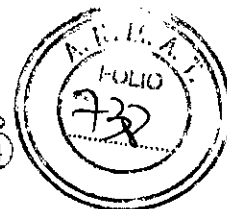
El alendronato no resultó genotóxico en el ensayo *in vitro* sobre mutagénesis microbiana con y sin activación metabólica, en un ensayo *in vitro* sobre mutagénesis celular en mamíferos, en un ensayo *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de ratas y en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratones. Un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, sin embargo, arrojó resultados inciertos.

El alendronato no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (tanto en machos como en hembras) en ratas tratadas con dosis orales de hasta 5 mg/kg/día (1 vez la dosis diaria humana de 40 mg basada sobre el área de la superficie mg/m^2).

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Aprobado

Farm. PAOLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796

*Embarazo*

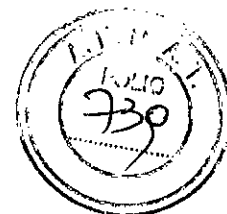
Los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas mostraron una disminución en la sobrevivencia posterior al implante con 2 mg/kg/día y redujeron el aumento del peso corporal en crías normales con 1 mg/kg/día. Los sitios de osificación fetal incompleta aumentaron en forma significativa desde el punto de vista estadístico en ratas comenzando con 10 mg/kg/día en las vértebras (cervicales, torácicas y lumbares), el cráneo y los huesos del esternón. Las dosis que se mencionaron anteriormente oscilaron entre 0,26 veces (1 mg/kg) y 2,6 veces la dosis máxima diaria recomendada (10 mg/kg) de 40 mg (osteítis deformante) sobre la base del área de la superficie mg/m^2 . No se observaron efectos fetales similares con conejas gestantes cuando se trataron con dosis de hasta 35 mg/kg/día (10,3 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m^2).

Tanto el calcio total como el calcio ionizado disminuyeron en las ratas gestantes con 15 mg/kg/día (3,9 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m^2) dando como resultado demoras y fallas en el alumbramiento. Se produjo el alumbramiento prolongado debido a la hipocalcemia materna ocurrida en ratas con dosis bajas de 0,5 mg/kg/día (0,13 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m^2) cuando las ratas fueron tratadas antes del apareamiento hasta la gestación. La toxicidad materna (muertes por embarazo tardío) se produjo en ratas hembra tratadas con 15 mg/kg/día durante períodos variables de tiempo que oscilaron solamente entre el tratamiento durante el período previo al apareamiento hasta el tratamiento durante la gestación temprana, media o tardía; estas muertes disminuyeron pero no se eliminaron con la interrupción del tratamiento. El suplemento de calcio administrado ya sea en el agua para beber o por medio de una minibomba no pudo mejorar la hipocalcemia ni evitar las muertes maternas y neonatales debido a las demoras en el alumbramiento. El suplemento de

ELISUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoicadoro

Farm. PABLO A. MINYONDO
Director Técnico
ELISUM S.A.

4796



calcio administrado por vía intravenosa evitó las muertes maternas pero no las muertes fetales.

Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea, desde la cual se liberan gradualmente durante un período de años. La cantidad de bifosfonatos incorporada en el hueso adulto, y por lo tanto la cantidad disponible para su posterior liberación en la circulación, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bifosfonatos. No existen datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No se ha estudiado el impacto de las variables sobre el riesgo tales como el tiempo entre el cese del tratamiento con bifosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato utilizado en particular y la vía de administración (intravenosa vs. oral).

No existen estudios realizados en mujeres embarazadas. No debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si el alendronato se excreta a través de la leche materna. No debe ser utilizado durante el amamantamiento.

Uso pediátrico

No está indicado su uso en pacientes pediátricos. En un pequeño número de pacientes, menores de 18 años de edad, con osteogénesis imperfecta, el alendronato ha sido estudiado con resultados insuficientes para recomendar su utilización.

Uso geriátrico

De los pacientes que recibieron alendronato en el Ensayo de Intervención de Fracturas (FIT), el 71% (n=2302) fueron ≥ 65 años de edad y el 17% (n=550) fueron ≥ 75 años de edad. De los pacientes que recibieron alendronato en estudios en los Estados Unidos y multinacional sobre tratamientos de osteoporosis en mujeres, en el estudio

ELISUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



sobre osteoporosis en hombres, en los estudios sobre osteoporosis inducida por glucocorticoides y en los estudios de osteítis deformante (Enfermedad de Paget), el 45%, el 50%, el 37% y el 70% respectivamente, se observaron entre pacientes de 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores.

Habilidad para conducir vehículos

No se han efectuado estudios para evaluar la habilidad para conducir vehículos. Sin embargo, algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían alterar la habilidad para conducir máquinas. La respuesta al alendronato puede variar en cada paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos

Tratamiento de la osteoporosis

Mujeres postmenopáusicas

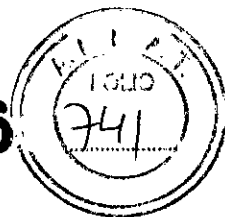
En un ensayo clínico realizado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, de un año de duración, la evaluación de seguridad global de alendronato 70 mg semanal en comprimidos (n= 519) y alendronato 10 mg diarios (n=370), arrojó resultados similares. En dos estudios de tres años de duración, en mujeres postmenopáusicas recibiendo alendronato 10 mg (n=196) o placebo (n=397), la seguridad global de alendronato 10 mg día resultó similar al grupo placebo.

Las experiencias adversas consideradas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento se presentan en la tabla siguiente.

ELISUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

4796



Estudios de tratamiento para osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

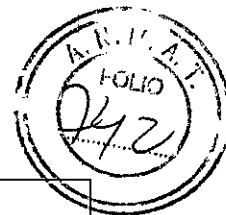
Experiencias adversas consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga por los investigadores e informadas en >1% de los pacientes

	Estudio de un año de duración		Estudio de tres años de duración	
	Alendronato 70 mg una vez por semana (n=519) %	Alendronato 10 mg diarios (n=370) %	Alendronato 10 mg diarios (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinales				
Dolor abdominal	3.7	3	6.6	4.8
Dispepsia	2.7	2.2	3.6	3.5
Regurgitación ácida	1.9	2.4	2	4.3
Náuseas	1.9	2.4	3.6	4
Distensión abdominal	1	1.4	1	0.8
Constipación	0.8	1.6	3.1	1.8
Diarrea	0.6	0.5	3.1	1.8
Dísfagia	0.4	0.5	1	0
Flatulencias	0.4	1.6	2.6	0.5
Gastritis	0.2	1.1	0.5	1.3
Úlcera gástrica	0	1.1	0	0
Úlcera esofágica	0	0	1.5	0
Musculoesquelético				
Dolor musculoesquelético (hueso, músculo y	2.9	3.2	4.1	2.5

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



articulación)				
Calambres	0.2	1.1	0	1
Neurológico				
Cefalea	0.4	0.3	2.6	1.5

Osteoporosis en Hombres

En dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, en hombres (un estudio de dos años de alendronato 10 mg por día y otro de un año de alendronato 70 mg semanal) la tasa de discontinuación por eventos adversos fue de 2.7% (alendronato 10 mg/d) y de 10.5% para el placebo, y de 6.4% (alendronato 70 mg semanal) y de 8.6% para el placebo.

Estudios de tratamiento para osteoporosis en hombres

Experiencias adversas consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga por los investigadores e informadas en una frecuencia igual o >2% de los pacientes

	Estudio de dos años		Estudio de un año	
	Alendronato 10 mg/d (n=146) %	Placebo (n=95) %	Alendronato semanal 70 mg (n=109) %	Placebo (n=58) %
Gastrointestinal				
Regurgitación ácida	4.1	3.2	0	0
Flatulencias	4.1	1.1	0	0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0.7	3.2	2.8	0

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Aprobado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



Dispepsia	3.4	0	2.8	1.7
Diarrea	1.4	1.1	2.8	0
Dolor abdominal	2.1	1.1	0.9	3.4
Náuseas	2.1	0	0	0

Hallazgos de Pruebas de Laboratorio

En estudios a doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos en aproximadamente el 18 y 10%, respectivamente, de pacientes que tomaron alendronato vs. aproximadamente el 12 y 3% de quienes tomaron placebo. Sin embargo, las incidencias en las disminuciones en el calcio sérico a <8 mg/dl (2 mM) y fosfato sérico a ≤ 2 mg/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Experiencia Fase IV

Se han informado las siguientes reacciones adversas en el uso posterior a la comercialización:

A nivel sistémico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema. Se informaron síntomas transitorios de mialgia, malestar y con poca frecuencia fiebre con alendronato, por lo general en asociación con el inicio del tratamiento. Con poca frecuencia, ocurrió hipocalcemia sintomática, por lo general en asociación con condiciones predisponentes. Edema periférico.

Gastrointestinales: esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea. También se informaron úlceras gástricas o duodenales, algunas severas y con complicaciones (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Alvarez
Apoderado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



Raramente se ha informado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local, a menudo con retraso en la curación (ver ADVERTENCIAS).

Músculoesqueléticas: dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente severo y raramente incapacitante, inflamación articular. Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (ver ADVERTENCIAS).

Sistema Nervioso: mareos y vértigo.

Respiratorio: exacerbación de asma bronquial.

Piel: rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Órganos de Sentidos: con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis

Otros: linfopenia, síntomas pseudo-gripales.

SOBREDOSIFICACION

Se observó una letalidad significativa después de dosis orales únicas en ratas y ratones hembra con dosis de 552 mg/kg (3256 mg/m²) y 966 mg/kg (2898 mg/m²), respectivamente. En machos, estos valores fueron ligeramente mayores, 626 y 1280 mg/kg, respectivamente. No hubo letalidad en perros con dosis orales de hasta 200 mg/kg (4000 mg/m²).

No se encuentra disponible información específica para el tratamiento de la sobredosis. Puede ocurrir hipocalcemia, hipofosfatemia y eventos adversos gastrointestinales superiores, tales como un malestar estomacal, acidez, esofagitis, gastritis o úlcera por una sobredosis por vía oral. Se debe administrar leche o

✓

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado

Farm. PAOLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4798



antiácidos para unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación gastroesofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente debe permanecer erguido.

No sería beneficiosa la diálisis.

“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) 4654-6648/4658-7777

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

PRESENTACIONES

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE: Envases conteniendo 4 frascos de dosis única semanal de solución bebible x 100 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Solución bebible: Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C). No congelar.

“MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ELISIUM S.A.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apodado

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

4796



Marvil® 70 Solución bebible, elaborado en Ruta Nacional N°38, Km 1305. B° Parque

Ind. El Pantanillo. Provincia de Catamarca

Director Técnico: Pablo Minkowicz, Farmacéutico.

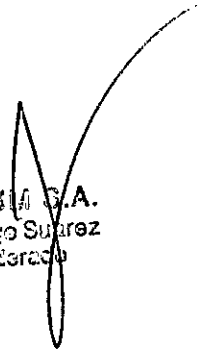
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N° 52.527

Fecha de última revisión: / /



ELISUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
Apoderado




Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.