



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

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

6377

BUENOS AIRES,

07 AGO 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006232-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FOSAMAX / ALENDRONATO SÓDICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALENDRONATO SÓDICO 5 mg, ALENDRONATO SÓDICO 10 mg, ALENDRONATO SÓDICO 70 mg, autorizado por el Certificado N° 44.252.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 165 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

LV

Rp.  
7.



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

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

## DISPOSICIÓN N° 6377

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 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 los proyectos de prospectos de fojas 93 a 108, 109 a 124 y 125 a 140, e información para el paciente de fojas 141 a 148, 149 a 156 y 157 a 164, desglosando de fojas 93 a 108 y 141 a 148, para la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX / ALENDRONATO SÓDICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALENDRONATO SÓDICO 5 mg, ALENDRONATO SÓDICO 10 mg, ALENDRONATO SÓDICO 70 mg, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.252 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - 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



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

DISPOSICIÓN N° **6377**

paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006232-15-1

DISPOSICIÓN N°

nc

**6377**

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

FOSAMAX®

Alendronato sódico 5 – 10 – 70 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

07 AGO 2015

Por favor lea este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar el medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. No lo administre nunca a otra persona.

¿Cómo debo tomar FOSAMAX?

Las siguientes son las cosas importantes que debe hacer para asegurarse de obtener beneficio de FOSAMAX:

1. **FOSAMAX 5 y 10 mg:** tome un comprimido de FOSAMAX una vez al día, todos los días.  
**FOSAMAX 70mg (un comprimido de FOSAMAX una vez por semana):** elija el día de la semana que mejor se ajusta a su esquema. Cada semana, tome una dosis de FOSAMAX (1 comprimido) en el día elegido.
2. Luego de levantarse a la mañana y antes de consumir su primera comida, bebida, u otra medicación, trague su comprimido de FOSAMAX con un vaso lleno de agua común únicamente.



No lo tome con agua mineral

No lo tome con café o té

No lo tome con jugos

No mastique ni chupe el comprimido de FOSAMAX.

3. Luego de tragar el comprimido de FOSAMAX no se acueste. Permanezca completamente derecho (sentado, parado, o caminando) al menos durante 30 minutos y no se acueste sino hasta después de la primera comida del día.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO

6377  
MSD



**4. No tome FOSAMAX a la hora de ir a dormir, ni antes de levantarse a la mañana.**

Las acciones arriba citadas ayudarán a que el comprimido de FOSAMAX llegue al estómago rápidamente, y le ayudarán a reducir la posibilidad de irritación del esófago (el órgano que conecta la boca con el estómago).

**5. Luego de tragar el comprimido de FOSAMAX, espere al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida, bebida, u otra medicación del día, incluidos antiácidos, suplementos de calcio, y vitaminas. FOSAMAX es efectivo únicamente si se lo toma con el estómago vacío.**

**6. Si desarrolla dificultades o dolor al tragar, dolor de pecho, un episodio de acidez nuevo o el empeoramiento de uno existente, deje de tomar FOSAMAX, y llame a su médico.**

**7. Es importante que tome FOSAMAX por tanto tiempo como le recetó su médico. Dado que no se sabe por cuánto tiempo debe tomar FOSAMAX, hable periódicamente con su médico sobre la necesidad de seguir el tratamiento con esta medicación, a fin de determinar si FOSAMAX sigue siendo apropiado para Ud.**

### ¿Qué es FOSAMAX?

FOSAMAX (alendronato sódico) es un comprimido que contiene 5, 10 o 70 mg de alendronato como ingrediente activo.

FOSAMAX 5 y 10 mg se presenta en envases conteniendo 15, 28, 30 y 60 comprimidos.

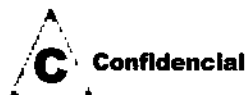
FOSAMAX 70 mg para administración semanal se presenta en envases conteniendo 2 y 4 comprimidos.

FOSAMAX es un miembro de una clase de medicaciones no hormonales denominadas bifosfonatos. FOSAMAX evita la pérdida ósea que se produce en hombres, mujeres postmenopáusicas, y en pacientes que reciben corticosteroides (por ejemplo: prednisona, metilprednisona). FOSAMAX también ayuda a reconstruir el hueso y hace que el hueso sea menos proclive a fracturas.

### ¿Por qué mi médico me recetó FOSAMAX?

Su médico le recetó FOSAMAX para tratar una enfermedad que Ud. tiene, conocida como osteoporosis, o para evitar que desarrolle la enfermedad. Esto le ayudará a evitar que sufra fracturas.

José Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**¿Cómo se mantiene el hueso normal?**

El hueso sufre un proceso normal de reconstrucción que tiene lugar en forma continua en todo el esqueleto. Primeramente, se elimina (reabsorbe) el hueso viejo, luego se forma hueso nuevo. Dicho proceso equilibrado de reabsorción y formación de hueso mantiene a su esqueleto sano y fuerte.

**¿Qué es la osteoporosis y por qué se debe tratar o evitar?**

La osteoporosis es el adelgazamiento y debilitamiento de los huesos. Es común en mujeres luego de la menopausia, y se puede producir también en hombres. También puede ser provocada por ciertos medicamentos denominados corticosteroides tanto en hombres como en mujeres. En etapas tempranas, la osteoporosis generalmente no provoca síntomas. Si no se la trata, sin embargo, el resultado puede ser que sufra fracturas (rotura de huesos). Si bien las fracturas generalmente causan dolor, la fractura de los huesos de la columna puede no notarse hasta que causa pérdida de altura. Las fracturas pueden producirse durante actividades normales de todos los días, como ser levantar pesos, o a causa de una lesión menor que comúnmente no produciría la fractura de un hueso normal. Las fracturas generalmente se producen en cadera, columna o muñeca, y pueden causar no solo dolor, sino también una deformidad y discapacidad considerable (como ser una postura encorvada debido a la curvatura de la columna, y pérdida de la movilidad).



**La osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas**

La osteoporosis a menudo se produce en mujeres varios años después de la menopausia, la cual tiene lugar cuando los ovarios dejan de producir la hormona femenina estrógeno, o cuando se los extirpa (lo cual puede tener lugar, por ejemplo, cuando se realiza una histerectomía). Cuanto más temprano llega una mujer a la menopausia, mayor es el riesgo de que sufra osteoporosis. La osteoporosis también puede tener lugar en hombres por diversas causas, incluso por envejecimiento y/o por un nivel bajo de la hormona masculina, testosterona. En todas las instancias el hueso se reabsorbe más rápido de lo que se forma, de esta manera se produce pérdida ósea, y los huesos se tornan más débiles. Por lo tanto, el mantenimiento de la masa ósea y la prevención de mayor pérdida ósea son importantes para mantener sano a su esqueleto.

**La osteoporosis en hombres y mujeres por causa de los corticosteroides**

Los corticosteroides pueden hacer que el hueso se reabsorba más rápido de lo que se forma, entonces se produce pérdida ósea y los huesos se tornan más débiles. Por lo tanto, el mantenimiento de la masa ósea y la prevención de mayor pérdida ósea son importantes para mantener sano a su esqueleto. Es importante que tome su medicación corticosteroide tal como se lo recomienda el médico.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**¿Cómo se puede tratar la osteoporosis?**

El médico le recetó FOSAMAX para el tratamiento de la osteoporosis o como ayuda para evitar que desarrolle osteoporosis. FOSAMAX no sólo evita la pérdida ósea sino que en realidad ayuda a reconstruir la masa ósea que pueda haber perdido, y toma al hueso menos proclive a fracturas. Por ende, FOSAMAX evita o revierte la progresión de la osteoporosis.

Además, su médico puede recomendarle uno o más de los siguientes cambios en su estilo de vida:

*Dejar de fumar:* Parece ser que el tabaquismo aumenta la velocidad a la cual se pierde hueso y, por lo tanto, es probable que incremente su riesgo de sufrir fracturas.



*Hacer ejercicio:* Tal como sucede con los músculos, los huesos necesitan del ejercicio para permanecer fuertes y sanos.

Consulte a su médico antes de comenzar cualquier programa de ejercicios.



*Consumir una dieta balanceada:* Su médico le puede aconsejar ya sea que modifique su dieta o que tome algún suplemento dietario



**¿Por qué es importante continuar tomando FOSAMAX ?**

Es importante tomar FOSAMAX durante un largo plazo para continuar impidiendo la pérdida ósea, y ayudar a reconstruir el hueso que pueda haber perdido. Es importante, por lo tanto, seguir las instrucciones de su médico para tomar FOSAMAX sin omitir dosis ni variar el programa de tratamiento recetado.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### ¿Qué debo saber antes de tomar FOSAMAX ?

#### ¿Quién no debe tomar FOSAMAX ?

No tome FOSAMAX si:

- Sufre de ciertos trastornos del esófago (el órgano que conecta la boca con el estómago).
- No puede pararse ni sentarse derecho durante 30 minutos como mínimo.
- Es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
- El médico le dijo que actualmente tiene bajo nivel de calcio en sangre.

#### ¿Qué debo informarle a mi médico o farmacéutico antes de tomar FOSAMAX?

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier problema médico o dental que tenga o haya tenido, incluso una enfermedad renal que sepa, alergia, y si es o fue fumador. Si tiene cualquier problema para tragar, o problema digestivo, hable acerca de ellos con el médico antes de tomar FOSAMAX.

#### Uso en el embarazo y la lactancia

No tome FOSAMAX si está embarazada o amamanta.

#### Uso en niños

FOSAMAX no está indicado para su uso en niños.

#### Uso en gerentes

FOSAMAX actúa igualmente bien y resulta igualmente bien tolerado en pacientes añosos y menores de 65 años.

#### ¿Puedo tomar FOSAMAX con otros medicamentos?

Siempre debe informar a su médico sobre todos los medicamentos que tome o programe tomar, inclusive los obtenidos sin receta.

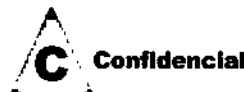
#### ¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo FOSAMAX?

Se informaron efectos colaterales con FOSAMAX que pueden afectar su capacidad para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a FOSAMAX pueden variar. (Consulte ¿Cuáles efectos colaterales puede tener FOSAMAX?).

#### ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma demasiados comprimidos, beba un vaso lleno de leche y tome contacto con su médico de inmediato. No induzca el vómito, ni se acueste.

Jose Merone  
Aprobado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



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

### Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

### ¿Qué debo hacer si omito una dosis?

**FOSAMAX 5 y 10mg:** Tome FOSAMAX una vez por día, tal como se lo recetaron. Sin embargo, si omite la dosis, no tome una dosis extra. Simplemente, vuelva a retomar su programa usual de un comprimido una vez por día.

**FOSAMAX 70mg:** Tome un comprimido de FOSAMAX la mañana siguiente de haber recordado la omisión. No tome dos dosis el mismo día. Simplemente, vuelva a tomar un comprimido una vez por semana, el día que originalmente había elegido.

### ¿Cuáles efectos colaterales puede tener FOSAMAX?

La mayoría de los pacientes no sufren efectos colaterales con FOSAMAX. Sin embargo, tal como sucede con cualquier medicamento, FOSAMAX puede tener efectos no deseados o no buscados. Los efectos colaterales por lo general han sido leves. Algunos pacientes pueden sufrir trastornos digestivos como náuseas, vómitos, o deposiciones negras y/o sanguinolentas. Algunos trastornos digestivos pueden ser severos e incluir irritación o ulceración del esófago (el órgano que conecta la boca con el estómago), lo cual puede provocar dolor de pecho, acidez, o dificultades o dolor al tragar. Tales reacciones se pueden producir especialmente si los pacientes no beben un vaso lleno de agua con FOSAMAX, y/o si se acuestan sin que transcurran 30 minutos o antes de la primera comida del día. Las reacciones esofágicas pueden empeorar en pacientes que continúan tomando FOSAMAX luego de desarrollar síntomas sugestivos de irritación del esófago.

Algunos pacientes pueden sufrir dolor óseo, muscular y/o articular, el cual rara vez es severo. Los pacientes que desarrollen dolor óseo, articular y/o muscular severo deben tomar contacto con su médico. La mayoría de los pacientes sintieron alivio luego de suspender el medicamento. En casos extraordinarios, los pacientes también pueden sufrir inflamación articular o inflamación de sus manos o piernas. Se han producido síntomas transitorios pseudo gripales (en raras ocasiones con fiebre), típicamente al inicio del tratamiento. En raras ocasiones, los pacientes que toman FOSAMAX pueden sufrir picazón o dolor ocular, dolor de oído, o un sarpullido con probabilidad de empeorar con la luz solar. Se informó caída de cabello. Rara vez se pueden producir reacciones cutáneas severas. Se pueden producir reacciones alérgicas tales como urticaria, o bien, extraordinariamente, inflamación de la cara, los labios, la lengua, y/o la garganta, lo cual puede causar dificultades para respirar o tragar. Los pacientes pueden sufrir mareos, o alteraciones en el sentido del gusto. En casos raros, se produjeron úlceras estomacales u otras úlceras pépticas (algunas severas). Se han producido úlceras bucales cuando se masticó o disolvió el comprimido en la boca.

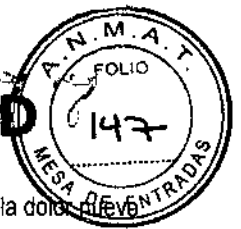
En casos extraordinarios, los pacientes han tenido problemas mandibulares asociados con demoras en la cicatrización e infección, a menudo luego de la extracción de un diente.

Jose Nerone  
Apodado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Mejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



En raras oportunidades los pacientes han sufrido fracturas en una parte específica del hueso del muslo. Si desarrolla dolor inusual o inusual en cadera o muslos, tome contacto con su médico.

Su médico o farmacéutico tiene una lista más completa. Informe a su médico o farmacéutico de inmediato sobre éstos o cualquier otro síntoma inusual.

### ¿Cómo puedo aprender más sobre FOSAMAX y la osteoporosis?

Puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quien posee información más detallada sobre FOSAMAX y la osteoporosis.

### ¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el recipiente.

### ¿Cómo debo conservar FOSAMAX?

Mantener el envase bien cerrado, al abrigo de la luz y a temperatura entre 15 y 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

*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*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 44.252

Fabricado por:

FOSAMAX 5 mg y FOSAMAX 10 mg: Merck Sharp & Dohme de México S.A. de CV, Av. División del Norte N° 3377, Colonia Xotepingo, D.F. – MÉXICO.

INDUSTRIA MEXICANA.

FOSAMAX 70 mg: Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A., Vía Emilia 21, 27100 Pavia – ITALIA.

INDUSTRIA ITALIANA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....

Venta bajo receta profesional.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

6377



Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. Nº.....  
En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez: .....

WPPI-MK0217-OW-MF-052015



  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR**

**FOSAMAX®**

**Alendronato sódico 5 – 10 – 70 mg**

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada comprimido de 5 mg contiene: **Alendronato (como alendronato sódico) 5,00 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 80,00 mg; Lactosa anhidra 110,47 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg.

Cada comprimido de 10 mg contiene: **Alendronato (como alendronato sódico) 10,00 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 80,00 mg; Lactosa anhidra 103,95 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg.

Cada comprimido de 70 mg contiene: **Alendronato (como alendronato sódico) 70,00 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 140,00 mg; Lactosa anhidra 113,40 mg; Croscarmelosa sódica 3,50 mg; Estearato de magnesio 1,75 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita que se encuentra en el hueso.

FOSAMAX es un bifosfonato que actúa como un potente inhibidor específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Código ATC: M05BA - Drogas que afectan la mineralización – Bifosfonatos.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

Estudios en animales han indicado el siguiente mecanismo de acción. A nivel celular, alendronato muestra preferencial localización en sitios de resorción ósea, específicamente debajo de los osteoclastos. Los osteoclastos normalmente se adhieren a la superficie del hueso pero carecen del borde plegado que es indicativo de resorción activa. Alendronato no interfiere con el reclutamiento ni la adsorción pero sí inhibe la actividad osteoclástica. Estudios en ratones sobre la localización de [<sup>3</sup>H] alendronato en hueso mostraron aproximadamente 10 veces mayor captación sobre la superficie de osteoclastos que sobre la de osteoblastos. Los huesos examinados 6 y 49 días después de una administración de [<sup>3</sup>H] alendronato en ratas y ratones, respectivamente, mostraron que se formó hueso normal sobre el alendronato incorporado dentro de la matriz, donde ya no es más farmacológicamente activo. Así, el alendronato debe ser continuamente administrado para suprimir los osteoclastos sobre nuevas superficies de resorción formadas. Histomorfometrías en mandriles y ratas mostraron que el tratamiento con alendronato reduce el recambio óseo (es decir, el número de sitios sobre los cuales el hueso se remodela). Además, la formación ósea es mayor a la resorción en estos sitios de remodelación, conduciendo a una progresiva ganancia de la masa ósea.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## FARMACOCINETICA

### Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa (IV), la biodisponibilidad oral promedio del alendronato en mujeres fue 0.64% para dosis de entre 5 a 70 mg administradas luego de un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estandarizado.

La biodisponibilidad oral de un comprimido de 10 mg en hombres (0.59%) fue similar a la de las mujeres, cuando se administró el comprimido después de un ayuno nocturno y 2 horas antes del desayuno.

Se realizó un estudio en 49 mujeres postmenopáusicas, examinando el efecto del tiempo de una comida sobre la biodisponibilidad del alendronato. La biodisponibilidad disminuyó (aproximadamente un 40%) administrando 10 mg de alendronato una o media hora antes de un desayuno estandarizado, comparado a la administración 2 horas antes de comer. En estudios de osteoporosis y enfermedad de Paget, FOSAMAX fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad resulto insignificante ante la administración de alendronato con o hasta dos horas después de un desayuno estandarizado. Administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

En sujetos sanos, prednisona oral (20 mg tres veces por día durante 5 días) no produjo cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del alendronato (con un aumento medio de entre 20 a 44%).

La biodisponibilidad oral en niños (4 a 16 años) con osteogénesis imperfecta fue similar al observado en adultos (Ver uso en población pediátrica).

### Distribución

Estudios en ratas muestran que el alendronato se distribuye transitoriamente en tejidos blandos luego de una administración intravenosa de 1mg/Kg. pero es rápidamente redistribuido al hueso o excretado en orina. El volumen de distribución aproximado en el estado estacionario, exclusivamente en hueso, es de al menos 28 L en humanos.

Las concentraciones de la droga en plasma luego de una dosis terapéutica oral son demasiadas bajas para ser detectadas analíticamente (menos de 5 ng/ml). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 78%.

### Metabolismo

No hay evidencia de que el alendronato sea metabolizado en animales o humanos.

### Eliminación

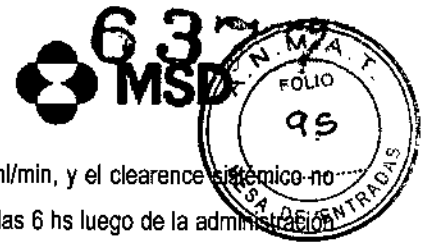
Luego de una dosis intravenosa única de [<sup>14</sup>C] alendronato, aproximadamente el 50% de la radioactividad fue excretada en orina dentro de las 72 horas y poca o ninguna radioactividad se recupero en heces.

✓  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



Luego de una dosis única intravenosa de 10mg el clearance renal de alendronato fue de 71 ml/min, y el clearance sistémico no excedió los 200ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más del 95% dentro de las 6 hs luego de la administración intravenosa. Se estima que la vida media terminal en humanos excede los 10 años, reflejando la liberación del alendronato desde el esqueleto.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia Renal

Los estudios preclínicos muestran que el medicamento que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se encontró evidencia de saturación de la captación ósea después de la dosificación crónica con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg / kg en animales.

Aunque no hay información clínica disponible, es probable que, como en animales, la eliminación del alendronato por vía renal esté reducida en pacientes con la función renal deteriorada. Por lo tanto, se espera que estos pacientes tengan mayor acumulación de alendronato en hueso (Ver POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### Insuficiencia Hepática

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

### FARMACODINAMIA

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita del hueso e inhibe específicamente la actividad de los osteoclastos, células encargadas de llevar a cabo la resorción ósea. El alendronato reduce la resorción ósea sin efecto directo en la formación ósea, aunque este proceso es reducido en última instancia ya que la resorción y formación ósea están acopladas durante el recambio óseo.

#### Osteoporosis en mujeres post menopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una baja masa ósea que conduce a un incrementado riesgo de fracturas.

Ocurre tanto en hombres como en mujeres, siendo más común en éstas últimas luego de la menopausia, cuando el recambio óseo aumenta y la tasa de resorción ósea excede a la de formación.

Estos cambios resultan en una progresiva pérdida ósea y conducen a osteoporosis en una proporción significativa de mujeres más allá de los 50 años.

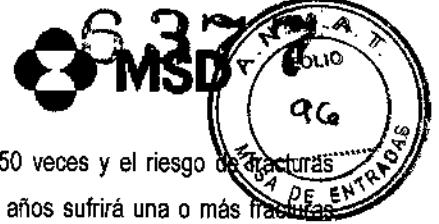
Las fracturas, usualmente en la cadera, muñeca y columna vertebral, son las consecuencias más comunes.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



A partir de los 50 a los 90 años, el riesgo de fractura de cadera en las mujeres aumenta 50 veces y el riesgo de fracturas vertebrales 15 - a 30 veces. Se estima que aproximadamente el 40% de las mujeres de 50 años sufrirá una o más fracturas relacionadas a la osteoporosis en la columna vertebral, cadera o muñeca relacionada con la osteoporosis durante su vida restante. Las fracturas de cadera, en particular, se asocian a una elevada morbilidad, discapacidad y mortalidad.

Dosis orales diarias de alendronato (5, 20 y 40 mg durante seis semanas) en mujeres posmenopáusicas produjeron cambios bioquímicos indicativos de una inhibición dosis-dependiente de resorción ósea, incluyendo disminución del calcio en orina y marcadores urinarios de la degradación del colágeno óseo (tales como hidroxiprolina, desoxipiridinolina y N-telopéptidos cross linked del colágeno tipo I).

Estos cambios bioquímicos volvieron a los valores de referencia luego de tres semanas siguientes a la interrupción de la terapia con alendronato y no fueron diferentes al placebo después de 7 meses a pesar de la larga retención del alendronato en el esqueleto.

El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con alendronato 10 mg / día (por hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de marcadores de resorción ósea, desoxipiridinolina y N-telopéptidos cross linked del colágeno tipo I, en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, para alcanzar niveles similares a los observados en mujeres premenopáusicas sanas. Disminuciones similares se observaron en pacientes en los estudios de prevención de la osteoporosis que recibieron FOSAMAX 5 mg / día. La disminución en la tasa de resorción ósea indicada por estos marcadores fue evidente durante el primer mes y de tres a seis meses alcanzó una meseta que se mantuvo durante toda la duración del tratamiento con FOSAMAX.

En estudios de tratamiento de osteoporosis, FOSAMAX 10 mg / día redujo los marcadores de formación ósea, osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica de hueso por aproximadamente 50%, y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 25 a un 30%, para alcanzar una meseta después de 6 a 12 meses.

En estudios de prevención de osteoporosis, FOSAMAX 5 mg / día disminuyó la osteocalcina y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 40% y 15%, respectivamente. Reducciones similares en la tasa de recambio óseo se observaron en las mujeres postmenopáusicas durante estudios de un año de duración con FOSAMAX 70mg administrado una vez por semana para el tratamiento de la osteoporosis y FOSAMAX 35 mg una vez por semana para la prevención de la osteoporosis. Estos datos indican que la tasa de recambio óseo alcanzó un nuevo estado estacionario, a pesar del progresivo aumento en la cantidad total de alendronato depositado en el hueso.

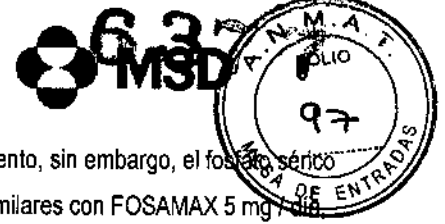
Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, se observó una reducción asintomática de las concentraciones de calcio y fosfato sérico tras el tratamiento con FOSAMAX. En estudios a largo plazo, la reducción de los niveles basales de calcio (aproximadamente 2%) y fosfato séricos (aproximadamente de 4 a 6%) fueron evidentes durante el primer mes después del inicio de FOSAMAX 10 mg.

✓  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



No se observaron otros descensos del calcio sérico durante el período de cinco años de tratamiento, sin embargo, el fosfato sérico regresó a los niveles anteriores al estudio durante los años 3 a 5. Se observaron reducciones similares con FOSAMAX 5 mg/día. En estudios de un año de duración con FOSAMAX 35 y 70 mg una vez por semana, se observaron reducciones similares a los 6 y 12 meses. La reducción del fosfato sérico puede reflejar no sólo el balance mineral óseo positivo debido a FOSAMAX, sino también una disminución en la reabsorción renal de fosfato.

### Osteoporosis en hombres

A pesar de que la osteoporosis sea menos prevalente en hombres que en mujeres post menopausicas, una proporción significativa de fracturas osteoporóticas ocurren en hombres la prevalencia de deformidades vertebrales aparenta ser similar en hombres y mujeres. El tratamiento para hombres con osteoporosis con FOSAMAX 10mg/día por dos años redujo la excreción urinaria de N-telopeptidos cross-linked de Colágeno tipo I por aproximadamente 60% y fosfatasa alcalina especifica del hueso por aproximadamente 40%. Reducciones similares se observaron en un estudio de un año de duración en hombres con osteoporosis que recibían FOSAMAX una vez por semana 70 mg.

### Osteoporosis inducida por Glucocorticoides

El uso continuado de glucocorticoides se asocia con el desarrollo de osteoporosis y fracturas resultantes (especialmente de columna vertebral, cadera y costilla). Ocurre tanto en hombres y mujeres de todas las edades. La osteoporosis se produce como consecuencia de la inhibición de la formación ósea y la incrementada resorción ósea resultando en una pérdida ósea neta. El alendronato disminuye la resorción ósea sin inhibir directamente la formación ósea.

En estudios clínicos de hasta dos años de duración, FOSAMAX 5 y 10 mg/día redujeron los N-telopeptidos cross-linked de Colágeno tipo I (un marcador de resorción ósea) por aproximadamente el 60% y redujo la fosfatasa alcalina especifica de hueso y la fosfatasa alcalina sérica total (marcador de formación ósea) por aproximadamente 15 a 30% y 8 a 18%, respectivamente.

Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, FOSAMAX 5 y 10 mg/día indujo disminuciones asintomáticas en el calcio sérico (aproximadamente 1 a 2 %) y en el fosfato sérico (1 a 8%).

### Enfermedad de Paget del hueso

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno crónico, focalizado en el esqueleto, caracterizada por un remodelado óseo extremadamente incrementado y desordenado. La resorción ósea osteoclástica excesiva es seguida por la formación osteoblástica de hueso nuevo, lo que lleva a la sustitución de la arquitectura ósea normal por una estructura ósea desorganizada, ampliada, y debilitada.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget varían desde asintomática a morbilidad grave debido al dolor óseo, deformidades óseas, fracturas patológicas, y complicaciones neurológicas, entre otras.

Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, el índice bioquímico de actividad de enfermedad de uso más frecuente, proporciona una medida objetiva de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

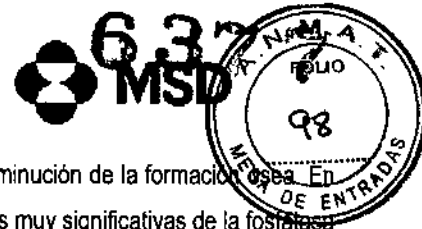
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## PROYECTO DE PROSPECTO



FOSAMAX reduce la tasa de resorción ósea directamente, lo que conduce a una indirecta disminución de la formación ósea. En los ensayos clínicos, FOSAMAX 40 mg una vez al día durante seis meses produjo disminuciones muy significativas de la fosfatasa alcalina sérica, así como en marcadores urinarios de la degradación del colágeno óseo. Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, FOSAMAX generalmente induce leves, transitorias y asintomáticas disminuciones en los niveles séricos de calcio y fosfato.

### INDICACIONES

- En mujeres post-menopáusicas con osteoporosis, FOSAMAX (alendronato sodico) está indicado para el tratamiento de la osteoporosis reduciendo la incidencia de fracturas, incluyendo aquellas de cadera y columna (fracturas por compresión vertebral).
- En mujeres post-menopáusicas con riesgo de desarrollar osteoporosis, FOSAMAX está indicado para la prevención de osteoporosis, y para reducir el riesgo de futuras fracturas.
- FOSAMAX (alendronato sodico) está indicado para el tratamiento de osteoporosis en hombres.
- FOSAMAX está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres.
- FOSAMAX está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Paget en hueso en hombres y mujeres.

### POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

FOSAMAX (alendronato sódico) debe ingerirse por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicación del día, solamente con un vaso de agua corriente potable. Otras bebidas (incluyendo agua mineral), alimentos y otras medicaciones podrían reducir la absorción de FOSAMAX (ver INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS).

FOSAMAX debe ser solamente ingerido después de levantarse para la actividad del día. Para facilitar la liberación en el estómago y con ello reducir el riesgo potencial de irritación esofágica, el comprimido de FOSAMAX debe tragarse con un vaso lleno de agua. Los pacientes no deben acostarse por al menos 30 minutos y hasta después de la primera comida del día. FOSAMAX no debe ser tomado al acostarse, ni antes de levantarse por la mañana.

El incumplimiento de estas recomendaciones puede incrementar el riesgo de efectos adversos esofágicos. (Ver PRECAUCIONES).

Si el aporte en la dieta no es el adecuado, los pacientes deberían recibir suplementos de calcio y vitamina D (ver PRECAUCIONES).

### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere realizar un ajuste de dosificación para pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 35 a 60 ml/min). FOSAMAX no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) debido a la falta de experiencia en este tipo de pacientes.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas y en hombres**

La dosificación recomendada es:

- Un comprimido de 70 mg una vez a la semana, o
- Un comprimido de 10 mg una vez al día.

**Prevención de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas**

La dosificación recomendada es:

- Un comprimido de 35 mg una vez a la semana, o
- Un comprimido de 5 mg una vez al día.

**Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres**

La dosificación recomendada es de 5 mg una vez al día, excepto en mujeres post-menopáusicas que no reciban estrógenos, para quienes la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

La duración óptima de uso no ha sido determinada. Todos los pacientes que se encuentren en una terapia de bifosfonato podrán tener la necesidad de continuar la terapia reevaluada periódicamente. (ver ESTUDIOS CLÍNICOS)

**Enfermedad de Paget en hueso en hombres y mujeres**

El régimen de tratamiento recomendado es de 40 mg una vez al día, durante seis meses.

A pesar que no se hayan conducido estudios específicos en pacientes sobre los efectos de cambiar la terapia para osteoporosis o enfermedad de Paget a FOSAMAX, no hay asuntos de seguridad conocidos o teóricos relacionados a FOSAMAX en pacientes en que hayan recibido previamente otra terapia antiosteoporótica o antipagética.

**Retratamiento de la Enfermedad de Paget**

En estudios clínicos, durante los 12 meses posteriores a la medicación, ocurrieron recaídas en sólo 9% (3 de 32) de los pacientes que respondieron al tratamiento con FOSAMAX. No se encuentra disponible información clínica específica sobre re-tratamiento, aunque la respuesta a FOSAMAX fue similar tanto en pacientes que recibieron tratamiento previo con bifosfonatos como aquellos que no fueron tratados.

Se puede considerar la posibilidad de retratamiento con FOSAMAX en pacientes que en una evaluación efectuada seis meses después del tratamiento presenten una recaída basada en la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. El retratamiento también puede considerarse en aquellos pacientes en quienes no se normalizó la fosfatasa alcalina sérica.

Jose Neyrone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
26-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



### CONTRAINDICACIONES

- Anormalidades esofágicas que puedan demorar el vaciamiento del esófago, tales como estenosis o acalasia.
- Incapacidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES).

### PRECAUCIONES

FOSAMAX al igual que otros bifosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Reacciones adversas esofágicas como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación, han sido reportadas en pacientes que recibieron tratamiento con FOSAMAX. En algunos casos, estas reacciones han sido severas y han requerido hospitalización. Los médicos deben estar alertas a cualquier signo o síntoma asociado a una posible reacción esofágica y los pacientes deben ser instruidos a discontinuar el tratamiento con FOSAMAX y a requerir atención médica ante la aparición de disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición o agravamiento de cuadros de acidez.

El riesgo de reacciones adversas esofágicas severas parece ser mayor en pacientes que se acuestan luego de tomar FOSAMAX y/o quienes no ingieren el producto con un vaso lleno de agua, y/o quienes continúan tomando FOSAMAX después de desarrollar síntomas sugestivos de irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante que se provea al paciente de las instrucciones sobre la forma de administración, y que las mismas se comprendan en forma adecuada (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Aunque no se observó un incremento del riesgo en los extensos ensayos clínicos, se han reportado casos raros (post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, en algunos casos severos y con complicaciones.

Debido a los posibles efectos irritativos de FOSAMAX sobre la mucosa gastrointestinal superior, y la capacidad potencial de empeorar una enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando se indique FOSAMAX a pacientes con trastornos activos gastrointestinales superiores, tales como disfagia, enfermedades esofágicas (incluyendo esófago de Barrett) gastritis, duodenitis o úlceras.

Para facilitar la liberación en el estómago y, por lo tanto, reducir el potencial riesgo de irritación esofágica, los pacientes deben ser instruidos a tragar el comprimido de FOSAMAX con un vaso lleno de agua. Se debe instruir a los pacientes para no acostarse por al menos 30 minutos y hasta después de la primer comida del día. No se debe masticar o chupar el comprimido debido a la capacidad potencial de producir ulceraciones orofaríngeas.

El paciente debe ser específicamente instruido para que no tome FOSAMAX por la noche, ni antes de levantarse por la mañana.

El paciente debe ser alertado que el no cumplimiento de estas recomendaciones puede incrementar el riesgo de efectos adversos esofágicos.

Jose Merone  
ApoDERADO  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



Los pacientes deben ser instruidos que ante la aparición de síntomas de enfermedad esofágica (tales como dificultad para tragar, dolor retroesternal, aparición o empeoramiento de un cuadro de acidez) deben suspender el tratamiento con FOSAMAX y consultar a su médico.

Se han reportado raramente, debido al uso de bifosfonatos, casos de osteonecrosis localizada de la mandíbula (OLM), generalmente asociada con la extracción dental y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) con curación retardada (ver EFECTOS ADVERSOS, Experiencia post-comercialización). La mayoría de los casos de OLM asociados a los bifosfonatos han sido reportados por pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. Los factores de riesgo conocidos para la OLM incluyen el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (Ej., quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis), higiene oral pobre, trastornos co-patológicos (Ej., enfermedades dentales periodontales y/o otras preexistentes, anemia, coagulopatía, infección) y el tabaquismo. Los pacientes que desarrollan OLM deberían recibir cuidado apropiado a través de un cirujano de boca, y se debería considerar la discontinuación del tratamiento con bifosfonato, basado en los ensayos individuales de riesgo/beneficio. La cirugía dental podría agravar la condición.

Para los pacientes que requieren cirugía dental invasiva (Ej., extracción o implantes dentales), la opinión del médico tratante y/o del cirujano oral deberían guiar el plan de gestión, incluyendo el tratamiento con bifosfonato de cada paciente, basado en los ensayos individuales de riesgo/beneficio.

Se ha reportado dolor de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes tomando bifosfonatos. En la experiencia post-comercialización, esos síntomas han sido raramente severos y/o han provocado incapacidades (ver EFECTOS ADVERSOS, Experiencia Post-comercialización). El tiempo en el que los síntomas comenzaron, variaron de un día a varios meses luego de iniciado el tratamiento. La mayoría de los pacientes tuvo un alivio de los síntomas luego de finalizado el tratamiento. Un subgrupo volvió a sufrir los síntomas cuando retomó el tratamiento con la misma droga u otro bifosfonato.

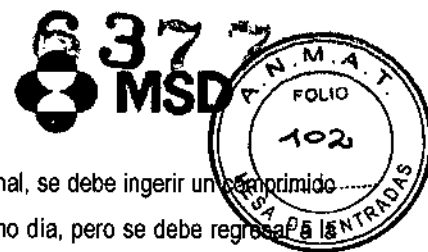
Se han reportado en un pequeño número de pacientes tratados con bifosfonatos a largo plazo (usualmente un plazo mayor a 3 años), fracturas de baja energía del eje próximo femoral y subtrocantérico. Algunas fueron fracturas por estrés (también conocidas como fracturas por insuficiencia), ocurriendo en ausencia del trauma. Algunos pacientes experimentaron dolor prodromal en el área afectada, a menudo asociado con rasgos de imágenes de fractura por estrés, semanas a meses antes que una fractura completa ocurra. Aproximadamente un tercio de estas fracturas fueron bilaterales; por lo tanto el fémur contra lateral debe ser examinado en pacientes que han padecido una fractura del eje femoral por estrés. El número de reportes de esta condición es muy bajo, y las fracturas por estrés con rasgos clínicos similares han ocurrido en pacientes no tratados con bifosfonatos. Si se sospecha que los pacientes podrían presentar fracturas por estrés, estos deberían ser evaluados, incluyendo la realización de estudios por causas conocidas y factores de riesgo (Ej., deficiencia de vitamina D, mala absorción, uso de glucocorticoides, fracturas por estrés previas, artritis o fracturas de las extremidades inferiores, ejercicio extremo o elevado, diabetes mellitus, abuso crónico de alcohol), y recibir un cuidado ortopédico apropiado. La interrupción del tratamiento con bifosfonato en pacientes con fracturas por estrés debería ser considerado, hasta que se realice la evaluación del paciente basado en los ensayos individuales de riesgo/beneficio.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Bajonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



Los pacientes deben ser instruidos que ante el olvido de una toma de FOSAMAX 70 mg semanal, se debe ingerir un comprimido en la mañana siguiente a reconocer el olvido. No se deben tomar dos comprimidos en el mismo día, pero se debe regresar a la toma de un comprimido una vez a la semana según al esquema y día inicialmente elegidos.

FOSAMAX no está recomendado en pacientes con clearance de creatinina <35 ml/min. (Ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos, envejecimiento y el uso de glucocorticoides.

La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con FOSAMAX (ver CONTRAINDICACIONES).

Otros trastornos del metabolismo mineral (tales como deficiencia de vitamina D) deben también ser tratados en forma efectiva. En pacientes con estos trastornos, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante el tratamiento con FOSAMAX. Debido al efecto positivo de FOSAMAX al incrementarse la mineralización ósea, puede ocurrir que se produzca una pequeña disminución asintomática en los valores de calcio y fosfato sérico, especialmente en pacientes con Enfermedad de Paget, en quienes el índice de recambio óseo previo al tratamiento puede estar marcadamente elevado, y en pacientes que reciban glucocorticoides, en quienes la absorción de calcio puede estar disminuida.

Se debe asegurar un aporte nutricional adecuado de calcio y vitamina D, y esto es particularmente importante en pacientes con Enfermedad de Paget y quienes estén recibiendo glucocorticoides.

### **Embarazo**

FOSAMAX no ha sido estudiado en mujeres embarazadas y, por lo tanto, no debe administrarse a estas pacientes.

### **Madres en período de lactancia**

FOSAMAX no ha sido estudiado en mujeres que amamantan, por lo tanto, no debe administrarse a estas pacientes.

### **Uso pediátrico**

FOSAMAX no está indicado para el uso en población pediátrica.

### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En estudios clínicos, no se produjeron diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de FOSAMAX.

✓  
  
Jose Merone  
ApoDERADO  
MSD ARGENTINA S.R.L.



  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

### **Suplementos de Calcio / Antiácidos**

Es probable que la ingestión simultánea con suplementos de calcio, antiácidos y otras medicaciones por vía oral puedan interferir con la absorción de FOSAMAX.

Por lo tanto, las pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar FOSAMAX antes de ingerir cualquier otra medicación oral.

No se consideran otras interacciones de significación clínica.

### **Terapia de reemplazo hormonal / Estrógenos**

El uso concomitante de FOSAMAX y terapias de reemplazo hormonal (estrógenos y progestágenos) fue analizado en dos estudios de uno y dos años de duración en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis. El uso combinado de FOSAMAX con terapias de reemplazo hormonal provocó un mayor incremento de la masa ósea, así como una disminución marcada del recambio óseo, mayores a lo observado con cada tratamiento por separado. En estos estudios, el perfil de seguridad y tolerabilidad de la combinación fue consistente con el de los tratamientos por separado (ver REACCIONES ADVERSAS, Uso concomitante con estrógenos/terapias de reemplazo hormonal).


No se desarrollaron estudios específicos de interacción. FOSAMAX fue utilizado en estudios de osteoporosis en hombres, mujeres post-menopáusicas y en consumidores de glucocorticoides, con un amplio rango de drogas comúnmente prescritas, sin evidencias de interacciones adversas de significación clínica.

### **Aspirina**

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales superiores en los estudios clínicos, fue mayor en pacientes que recibieron dosis de FOSAMAX diarias superiores a los 10 mg y compuestos conteniendo aspirina. Sin embargo, esto no se observó en estudios con FOSAMAX 35 ó 70 mg una vez a la semana.

### **Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)**

FOSAMAX puede ser administrado a pacientes que estén tomando AINEs. En un estudio de 3 años de duración controlado (n=2027) durante el cual la mayoría de los pacientes recibían AINEs concomitantemente, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales superiores fue similar en pacientes que tomaban FOSAMAX 5 o 10mg/día a aquellos que tomaban placebo. Sin embargo, debido a la irritación gastrointestinal asociada al uso de AINES, se debe tomar precaución durante el uso concomitante con alendronato.

✓  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## HALLAZGOS EN PRUEBAS DE LABORATORIO

En estudios controlados multicéntricos, doble ciego, se observaron leves disminuciones transitorias y asintomáticas del calcio y fosfato séricos en aproximadamente 18 y 10% respectivamente para los pacientes que tomaron FOSAMAX versus aproximadamente 12 y 3% para los que tomaron placebo. A pesar de ello, las incidencias de disminución del calcio sérico a  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mM) y del fosfato sérico a  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

## REACCIONES ADVERSAS

### *Estudios clínicos*

En estudios clínicos FOSAMAX fue generalmente bien tolerado. En estudios de hasta cinco años de duración, las reacciones adversas, que en general fueron leves, habitualmente no requirieron la discontinuación del tratamiento.

### *Tratamiento de Osteoporosis*

#### **Mujeres post-menopáusicas**

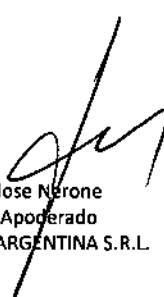
En dos grandes estudios multicéntricos (en Estados Unidos y multinacionales), virtualmente diseñados en forma idéntica, de tres años de duración, controlados con placebo, con diseño doble ciego, los perfiles de seguridad global de FOSAMAX 10 mg/día y placebo fueron similares. Las siguientes experiencias adversas gastrointestinales superiores reportadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas a la droga en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg/día y con incidencia mayor a placebo son: dolor abdominal (FOSAMAX 6,6%; versus placebo 4,8%); dispepsia (3,6%; 3,5%); úlcera esofágica (1,5%; 0,0%); disfagia (1,0%; 0,0%) y distensión abdominal (1,0%; 0,8%).

Raramente, ocurrió erupción cutánea y eritema.

Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron informadas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga en el  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y a una incidencia numéricamente mayor que en las pacientes tratadas con placebo: dolor músculo esquelético (óseo, muscular o articular) (FOSAMAX, 4,1%, versus Placebo, 2,5%), constipación (3,1%; 1,8%), diarrea (3,1%; 1,8%), flatulencia (2,6%; 0,5%) y cefalea (2,6%; 1,5%).

En la extensión de dos años (tratamiento de los años 4° y 5°) de los mencionados estudios, el perfil global de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día fue similar al observado durante el período de tres años de control contra placebo. Adicionalmente la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día debido a cualquier reacción adversa clínica fue similar a la ocurrida durante los primeros tres años del estudio.

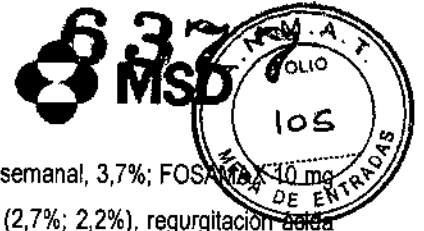
En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración, el perfil global de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 70 mg de administración semanal (n = 519) y FOSAMAX 10 mg diarios (n=370) fueron similares. Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas por el investigador como posible, probable o definitivamente vinculadas a la droga en  $\geq 1\%$  de los pacientes en,

✓  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



cualquiera de los grupos de tratamiento: dolor abdominal (FOSAMAX 70 mg de administración semanal, 3,7%; FOSAMAX 10 mg diarios, 3,0%); dolor músculo esquelético (óseo, muscular o articular) (2,9%; 3,2%), dispepsia (2,7%; 2,2%), regurgitación ácida (1,9%; 2,4%), náuseas (1,9%; 2,4%), distensión abdominal (1,0%; 1,4%), constipación (0,8%; 1,6%), flatulencia (0,4%; 1,6%), calambres musculares (0,2%; 1,1%), gastritis (0,2%; 1,1%) y úlcera gástrica (0,0%; 1,1%).

### **Hombres**

En dos estudios controlados contra placebo, doble ciego y multicéntricos, en hombres (un estudio de dos años con FOSAMAX 10 mg/día, [n=146] y un estudio de un año con FOSAMAX 70 mg de administración semanal [n=109]), el perfil de seguridad de FOSAMAX fue generalmente similar al observado en mujeres post-menopáusicas.

### **Otros estudios en hombres y mujeres**

En un estudio endoscópico, de diez semanas en hombres y mujeres (n=277; edad promedio: 55) no se observaron diferencias en lesiones de tracto gastrointestinal superior entre FOSAMAX una vez a la semana de 70 mg y placebo.

En un estudio adicional de un año en hombres y mujeres (n=335; edad promedio: 50) el perfil de seguridad global y de tolerabilidad de FOSAMAX una vez a la semana de 70 mg fueron similares a los de placebo y no se observaron diferencias entre hombres y mujeres.

### **Prevención de osteoporosis en mujeres post-menopáusicas**

La seguridad de FOSAMAX en mujeres post-menopáusicas de 40 a 60 años de edad, fue evaluada en tres estudios doble ciego, controlados con placebo incluyendo más de 1.400 pacientes randomizadas para recibir FOSAMAX por periodos de dos a tres años. En estos estudios el perfil de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 5 mg/día (n=642) fue similar al del placebo (n=648). La única reacción adversa reportada por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionada con la droga en el  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con FOSAMAX 5 mg/día y a una incidencia numéricamente mayor que en las pacientes tratadas con placebo fue dispepsia (FOSAMAX, 1,9%, versus placebo, 1,7%).

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración, los perfiles globales de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 35 mg una vez a la semana (n=362) y FOSAMAX 5 mg por día (n=361) fueron similares. Las siguientes reacciones adversas fueron informadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga en el  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas en alguno de los grupos de tratamiento: regurgitación ácida (FOSAMAX 35 mg una vez a la semana 4,7%; FOSAMAX 5 mg al día 4,2%), dolor abdominal (2,2%; 4,2%), dolor músculo esquelético (óseo, muscular o articular) (2,2%; 1,9%), dispepsia (1,7%; 2,2%), náuseas (1,4%; 2,5%), distensión abdominal (1,1%; 1,4%), diarrea (0,6%; 1,1%) y constipación (0,3%; 1,7%).

✓  
  
Jose Merone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

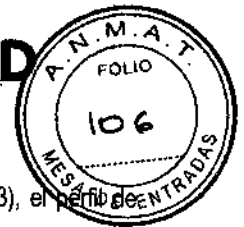
 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.





**MSD**



**Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal**

En dos estudios (de uno y dos años de duración) de mujeres post-menopáusicas con osteoporosis (total: n=853), el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado de FOSAMAX 10 mg diarios y estrógenos ± progestágenos (n=354) fue consistente con el de los tratamientos independientes.

**Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides**

En dos estudios multicéntricos doble ciego, controlados con placebo, de un año de duración en pacientes en tratamiento con glucocorticoides, el perfil global de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 5 y 10 mg por día fue generalmente similar al de placebo. Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas por el investigador como, posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados tanto con FOSAMAX 5 o 10 mg/día y con una incidencia superior al placebo; dolor abdominal (FOSAMAX 10 mg, 3,2%; FOSAMAX 5 mg, 1,9%; placebo, 0,0%), regurgitación ácida (2,5%; 1,9%; 1,3%), constipación (1,3%; 0,6%; 0,0%), melena (1,3%; 0,0%; 0,9%) y náuseas (0,6%; 1,2%; 0,6%).

El perfil global de seguridad y tolerabilidad en la población con osteoporosis inducida por glucocorticoides que permaneció en tratamiento en el segundo año de estudio fue consistente con el observado en el primer año.

**Enfermedad de Paget en hueso**

En los estudios clínicos (en Enfermedad de Paget y en osteoporosis), las reacciones adversas reportadas en pacientes que tomaron FOSAMAX 40 mg/día durante 3 a 12 meses fueron similares a las observadas en las mujeres post-menopáusicas tratadas con FOSAMAX 10 mg por día. A pesar de ello hubo una incidencia aparentemente aumentada de reacciones adversas gastrointestinales en pacientes que tomaron FOSAMAX 40 mg/día. Casos aislados de esofagitis y gastritis provocaron interrupción del tratamiento.

Adicionalmente, el dolor músculo esquelético (óseo, muscular o articular), que ha sido descrito en pacientes con Enfermedad de Paget, tratados con otros bifosfonatos, fue reportado por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionado con la droga en aproximadamente 6% de los pacientes tratados con FOSAMAX 40 mg/día versus aproximadamente 1% de los pacientes tratados con placebo, aunque raramente provocó discontinuación del tratamiento.

**Experiencias post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en el uso post-comercialización:

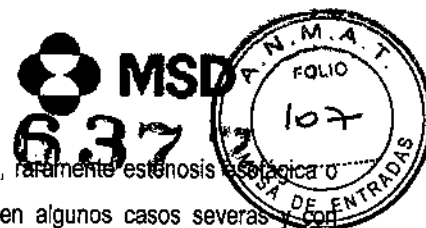
- Sobre el organismo en su conjunto: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y raramente angioedema. Como con otros bifosfonatos, se han reportado con FOSAMAX síntomas transitorios que responden a una fase aguda, típicamente asociada al inicio del tratamiento (mialgia, malestar general y raramente fiebre). Se ha reportado en forma aislada hipocalcemia sintomática, generalmente vinculada a condiciones de predisposición. Raramente, edema periférico.

✓  
  
Jose Negrone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**

Alejandro Balonas  
Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO



- Gastrointestinales: Náuseas; vómitos; esofagitis; erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, raramente estenosis esofágica o perforaciones y ulceraciones orofaríngeas, raramente, úlceras gástricas o duodenales, en algunos casos severas y con complicaciones, aunque una relación causal no ha podido ser establecida (ver PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se ha reportado raramente, osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) con curación retardada (ver PRECAUCIONES).
- Músculo esquelético: dolor óseo, articular y/o muscular, raramente severo y/o incapacitantes (ver PRECAUCIONES); inflamación en articulaciones, fracturas de baja energía femorales (ver PRECAUCIONES).
- Sistema nervioso: mareos, vértigo, disgeusia.
- Piel: rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, raramente reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- Órganos de los sentidos: raramente uveítis, ocasionalmente escleritis o epiescleritis.  
Se ha reportado, en raras ocasiones, colesteatoma del conducto auditivo externo (osteonecrosis focal).

### **SOBREDOSIFICACION**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con FOSAMAX. La hipocalcemia, hipofosfatemia, y reacciones adversas gastrointestinales superiores tales como molestia estomacal, ardor, esofagitis, gastritis, o úlcera, pueden ser el resultado de la sobredosificación oral. Debe indicarse la administración de leche o antiácidos para unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito, el paciente debe permanecer en posición erguida.

La diálisis no sería beneficiosa.

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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

### **PRESENTACIONES**

FOSAMAX 5 mg y 10 mg se presenta en envases conteniendo 15, 28, 30 y 60 comprimidos, en ambas concentraciones.

FOSAMAX 70 mg para administración semanal se presenta en envases conteniendo 2 y 4 comprimidos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener el envase bien cerrado, al abrigo de la luz y a temperatura entre 15 y 30° C.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Bajonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.252

Fabricado por:

FOSAMAX 5 mg y FOSAMAX 10 mg: Merck Sharp & Dohme de México S.A. de CV, Av. División del Norte N° 3377, Colonia Xotepingo, D.F. – MÉXICO.

INDUSTRIA MEXICANA.

FOSAMAX 70 mg: Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A., Via Emilia 21, 27100 Pavia – ITALIA.

INDUSTRIA ITALIANA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....

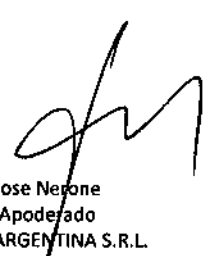
Venta bajo receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N°.....

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

Última Revisión ANMAT: .....

S-WPC-MK0217-MF-052015

✓  
  
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.