



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0349**

BUENOS AIRES, **18** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012547-11-1 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 para la Especialidad Medicinal denominada MARVIL D / ALENDRONATO - VITAMINA D<sub>3</sub>, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALENDRONATO 70 mg - VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI, aprobada por Certificado Nº 53.177.

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 Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 127 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MAQUIEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0349**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los  
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la  
Especialidad Medicinal denominada MARVIL D / ALENDRONATO -  
VITAMINA D<sub>3</sub>, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,  
ALENDRONATO 70 mg - VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI, aprobada por Certificado  
Nº 53.177 y Disposición Nº 4821/06, propiedad de la firma ELISIUM S.A.,  
cuyos textos constan de fojas 2 a 85.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT Nº 4821/06 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 29, de las  
aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la  
presente.

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 Nº 53.177 en los  
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0349

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012547-11-1

DISPOSICION Nº

0349

js

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

81

80



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0349** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.177 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 D / ALENDRONATO - VITAMINA D<sub>3</sub>, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALENDRONATO 70 mg - VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4821/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022006-05-7.-

U,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4821/06.-	Prospectos de fs. 2 a 85, corresponde desglosar de fs. 2 a 29.-

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

01

07



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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° 53.177 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ..... **18 ENE 2012** del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-012547-11-1

DISPOSICIÓN N°

js

**0349**

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

0349

2

1/28

**MARVIL® D**  
**ALENDRONATO 70 mg VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada comprimido contiene:

Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato 91,420).....70 mg  
Vitamina D<sub>3</sub>.....2800 UI  
Excipientes: Cellactosa, Anhídrido silícico coloidal, Croscarmelosa sódica,  
Estearato de magnesio vegetal.....c.s

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico.

**INDICACIONES**

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

MARVIL® D 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 presencia o antecedentes de fracturas por osteoporosis. (Ver FARMACOCINETICA, Farmacodinamia).

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

Dr. Jorge N. Suarez  
PROFESOR

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

2/28

- Tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides, en varones o mujeres tratados con prednisona o equivalente y que tengan baja densidad mineral ósea.

### ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de Acción

Alendronato de Sodio.

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.

Colecalciferol.

La vitamina D<sub>3</sub> se produce en la piel a través de la conversión fotoquímica de 7-dehidrocolesterol a previtamina D<sub>3</sub> a través de la luz ultravioleta. Esto es seguido por la

21

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge R. Suárez  
FARMACIA

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

3/28

isomerización no enzimática a la vitamina D<sub>3</sub>. En ausencia de una exposición adecuada a la luz solar, la vitamina D<sub>3</sub> es un nutriente dietario esencial. La vitamina D<sub>3</sub> de la piel y la vitamina D<sub>3</sub> dietaria (que se absorbe en quilomicrones) se convierte a 1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el hígado. La conversión a la hormona activa movilizadora de calcio 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) en el riñón se estimula tanto por la hormona paratiroidea como por hipofosfatemia. La acción principal de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> es aumentar la absorción intestinal tanto del calcio como del fosfato así como también regular el calcio sérico, el calcio renal y la excreción del fosfato, la formación ósea y la resorción del hueso.

La vitamina D se requiere para la formación ósea normal. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando tanto la exposición a la luz solar como la ingesta dietaria son inadecuados. Se asocia la insuficiencia con el equilibrio de calcio negativo, mayores niveles de hormona paratiroidea, pérdida ósea y mayor riesgo de fractura del esqueleto. En casos severos, la deficiencia causa hiperparatiroidismo, hipofosfatemia, debilidad del músculo proximal, dolor de huesos y osteomalacia más severos.

#### *Farmacodinamia*

Alendronato de Sodio.

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.

Las dosis orales de alendronato (5, 20 y 40 mg durante seis semanas) en mujeres posmenopáusicas 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



4/28

deoxipiridinolina y N-telopéptidos de unión cruzada de 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.

El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con alendronato de sodio 10 mg/día (hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de los marcadores de resorción ósea, deoxipiridinolina y N-telopéptidos de unión cruzada de colágeno tipo I, en aproximadamente un 50 % y 70 % , respectivamente, hasta alcanzar niveles similares a los observados en mujeres posmenopáusicas sanas. 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 de sodio. En los estudios de tratamiento de la osteoporosis, alendronato de sodio 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. Se observaron reducciones similares en el porcentaje de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas durante estudios de un año de duración con la administración de alendronato de sodio 70 mg una vez por semana para el tratamiento 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.

Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, también se observaron reducciones asintomáticas en las concentraciones séricas de calcio y fosfato después del tratamiento con alendronato de sodio. En los estudios a largo plazo, las reducciones de los niveles iniciales de calcio sérico (aproximadamente 2%) y fosfato (aproximadamente 4 a 6%) fueron evidentes el primer mes posterior al inicio del tratamiento con alendronato de sodio

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge N. Suárez  
APODERADO

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

5/28

10 mg. No se observaron disminuciones adicionales en el calcio sérico al quinto año de tratamiento; no obstante, el fosfato sérico regresó a los niveles previos al estudio entre el año tres y cinco del tratamiento. En estudios de un año de duración con alendronato de sodio 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 a alendronato de sodio sino también una disminución en la reabsorción renal del fosfato.

#### Osteoporosis en hombres.

El tratamiento de hombres con osteoporosis con alendronato de sodio 10 mg/día durante dos años redujo la excreción urinaria de N-telopéptidos de unión cruzada de colágeno de tipo I en aproximadamente un 60% y redujo la fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente un 40%. Se observaron reducciones similares en un estudio de un año de duración llevado a cabo en hombres con osteoporosis que recibieron alendronato de sodio 70 mg una vez por semana.

#### Colecalciferol.

Se requiere la vitamina D para la formación ósea normal. La insuficiencia de vitamina D está asociada con el equilibrio de calcio negativo, que conduce a mayores niveles de hormona paratiroidea y agravamiento de la pérdida ósea asociada con la osteoporosis. Cuando se tome vitamina D, el alendronato también se asocia con una reducción de las concentraciones séricas de calcio y mayores niveles de hormona paratiroidea. En un ensayo de 15 semanas, se randomizaron 717 mujeres posmenopáusicas y hombres, edad promedio 67 años, con osteoporosis (densidad mineral ósea [DMO] de la columna lumbar de al menos 2,5 de desviaciones estándares por debajo de la media premenopáusica) para recibir ya sea semanalmente alendronato de sodio/vitamina D<sub>3</sub> 70 mg/2800 UI de vitamina D o semanalmente alendronato de sodio 70 mg solo sin suplemento de vitamina D. Se excluyeron los pacientes con deficiencia de vitamina D (25-

0349

2

6/28

hidroxivitamina D <9 ng/mL) en la admisión. El tratamiento con alendronato de sodio/ vitamina D<sub>3</sub> 70 mg/2800 UI produjo una reducción más pequeña de los niveles séricos de calcio (-0,9%) cuando se comparó con alendronato de sodio 70 mg solo (-1,4 %). Además, el tratamiento con alendronato de sodio/vitamina D<sub>3</sub> 70 mg/2800 UI produjo un aumento significativamente menor en los niveles de hormona paratiroidea cuando se lo comparó con alendronato de sodio 70 mg solo (14% y 24% respectivamente).

## FARMACOCINETICA

### *Absorción*

#### *Alendronato de Sodio.*

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.

En un estudio, el alendronato combinado con Vitamina D<sub>3</sub> en el mismo comprimido (70 mg/2800 UI) y el alendronato 70 mg solo, fueron igualmente biodisponibles.

De acuerdo con un estudio que examina el efecto de sincronización de una comida sobre la biodisponibilidad del alendronato en 49 mujeres posmenopáusicas, 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 comer. En estudios de tratamiento y prevención de la osteoporosis, el alendronato resulta eficaz cuando se administra por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

7

2

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge H. Suarez  
Aprobado

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

7/28

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%.

#### *Colecalciferol.*

Después de la administración de MARVIL® D luego de una noche en ayunas y dos horas antes de una comida estándar, el área media ajustada en la admisión por debajo de la curva de tiempo-concentración-suero ( $AUC_{0-120hrs}$ ) para la vitamina D<sub>3</sub> fue de 120,7 ng-hr/mL. La concentración sérica máxima media ajustada en la admisión ( $C_{max}$ ) de la vitamina D<sub>3</sub> fue de 4,0 ng/mL y el tiempo medio ajustado en la admisión hasta la concentración sérica máxima ( $T_{max}$ ) fue de 10,6 horas. La biodisponibilidad de la vitamina D<sub>3</sub> de 2800 UI en MARVIL® D es similar a la vitamina D<sub>3</sub> de 2800 UI administrada sola.

#### *Distribución*

##### *Alendronato de Sodio.*

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, exclusivo del hueso, 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%.

##### *Colecalciferol.*

Luego de la absorción, la vitamina D<sub>3</sub> ingresa a la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D<sub>3</sub> se distribuye rápidamente en su mayoría hacia el hígado en donde se metaboliza a 1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, la principal forma de almacenamiento. Se

Dr. Jorgelina Suárez  
APODERADO

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

8/28

distribuyen cantidades más pequeñas al tejido adiposo y se almacena como vitamina D<sub>3</sub> en estos lugares para ser liberados más tarde en la circulación. La vitamina D<sub>3</sub> circulante está unida a la proteína de unión de la vitamina D.

#### *Metabolismo*

##### *Alendronato de Sodio.*

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

##### *Colecalciferol.*

La vitamina D<sub>3</sub> se metaboliza rápidamente a través de la hidroxilación en el hígado a 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> y posteriormente se metaboliza en el riñón a 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> que representa la forma biológicamente activa. Se produce otra hidroxilación antes de la eliminación. Un porcentaje pequeño de vitamina D<sub>3</sub> experimenta la glucuronidación antes de la eliminación.

#### *Excreción*

##### *Alendronato de Sodio.*

Después de una dosis IV única de [<sup>14</sup>C]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 sistémico no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones 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.

Dr. Jorge A. Suárez  
FARMACIA

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

0349

10

9/28

*Colecalciferol.*

Cuando la vitamina D<sub>3</sub> radioactiva se administró intravenosamente a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad luego de las 48 horas fue de 2,4% de la dosis administrada y la excreción fecal media de radioactividad luego de las 48 horas fue del 4,9 % de la dosis administrada. En ambos casos, la radioactividad excretada fue casi exclusivamente como metabolitos de la droga original. La vida media promedio de la vitamina D<sub>3</sub> ajustada en la admisión en el suero luego de la dosis oral de alendronato de sodio /vitamina D<sub>3</sub> es de aproximadamente 14 horas

*Poblaciones Especiales.*

*Población pediátrica.*

La biodisponibilidad oral de alendronato en chicos fue similar a aquellas observadas en adultos; sin embargo, MARVIL D no está indicado para el uso en niños. (ver Uso en poblaciones específicas).

*Sexo.*

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

*Población geriátrica.*

*Alendronato de Sodio.*

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

*Colecalciferol.*

Los requisitos alimenticios de la vitamina D<sub>3</sub> aumentan en las personas de edad avanzada.


*Raza.*

No se han realizado estudios farmacocinéticos con diferencias de razas.

④

②

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge J. Suarez  
APODEADO

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

10/28

*Insuficiencia renal.**Alendronato de Sodio.*

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 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 (depuración clearance de creatinina de 35 a 60 ml/min). **Al igual que con otras formulaciones no se recomienda el uso de alendronato de sodio/vitamina D<sub>3</sub>, en pacientes con insuficiencia renal más severa (clearance de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia con alendronato en la falla renal.**

*Colecalciferol.*

Los pacientes con insuficiencia renal tendrán una menor capacidad para formar el metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>.

*Insuficiencia hepática.**Alendronato de Sodio.*

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.

*Colecalciferol.*

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge C. Álvarez  
A. ROBEYADO

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

11/28

La vitamina D<sub>3</sub> puede no absorberse adecuadamente en pacientes que tienen mala absorción debido a una inadecuada producción de bilis.

*Interacciones farmacológicas (ver PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas). Alendronato de Sodio.*

La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral administrado en tabletas. Se desconoce la relevancia clínica de esta mayor biodisponibilidad y si ocurrirán aumentos similares en pacientes a los que se les administran antagonistas orales H<sub>2</sub>.

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.

*Colecalciferol.*

Los secuestrantes del ácido biliar, orlistat, aceites minerales y olestra, (por ejemplo, colestiramina, colestipol) pueden deteriorar la absorción de la vitamina D. Los anticonvulsivantes, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

- Tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (ver INDICACIONES). La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg/2800 UI una vez por semana.
- Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.

La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg/2800 UI una vez por semana.

MARVIL® D debe tomarse por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día con agua natural (solamente) (ver



0349

B

12/28

PRECAUCIONES, Información para Pacientes). Es probable que otras bebidas (incluyendo el agua mineral), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del alendronato (ver PRECAUCIONES, Interacciones Farmacológicas). Esperar menos de 30 minutos, o tomar MARVIL® D con comidas, bebidas (que no sea agua natural) y otros medicamentos disminuirá el efecto de MARVIL® D debido a la disminución de su absorción en el organismo.

Para facilitar la administración al estómago y por lo tanto reducir el potencial de irritación esofágica, MARVIL® D debe ingerirse con un vaso de agua lleno (por lo menos 100 ml) y los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. MARVIL® D no debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, Información para Pacientes).

Los pacientes deben recibir calcio suplementario, si la ingesta dietaria es inadecuada (ver PRECAUCIONES, General). Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D (por ejemplo, aquellos que están en hogares para ancianos, crónicamente enfermos, de más de 70 años de edad) deben recibir suplemento de vitamina D además del proporcionado en MARVIL® D. Los pacientes con síndrome gastrointestinal de mala absorción pueden requerir dosis más altas del suplemento de vitamina D y se debe considerar la medición de 25-hidroxivitamina D. La ingesta recomendada de vitamina D es de 400 UI - 800 UI diarias. MARVIL® D está indicado para proporcionar un valor semanal de 400 UI diarias de vitamina D en una única dosis de una vez por semana.

Otras causas de osteoporosis como la deficiencia de estrógenos, envejecimiento, y el uso de glucocorticoides debe ser considerado.

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

Dr. Jorge A. Suárez  
A. POLIEMAC

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

0349 M

13/28

ml/min). MARVIL® D no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia.

**CONTRAINDICACIONES**

- Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia.
- Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES, General).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

*Reacciones Adversas Gastrointestinales*

MARVIL® D, al igual que otros bisfosfonatos, puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y a un potencial empeoramiento de la enfermedad de base, MARVIL D debe usarse con precaución en pacientes con trastornos en el tracto gastrointestinal superior (tales como Esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras). 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® D y solicitar atención médica.

Dr. Pablo A. Minkowicz  
 Director Técnico  
 ELISIUM S.A.

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

14/28

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.

Se han reportado post-comercialización úlceras gástricas y duodenales con el uso oral de bifosfonatos, algunas severas y con complicaciones, aunque no se vio incrementado el riesgo en ensayos clínicos controlados.

*Metabolismo Mineral.*

*Alendronato de Sodio*

La hipocalcemia debe ser corregida antes de iniciar la terapia con MARVIL D (ver Contraindicaciones). Otros desordenes que afecten el metabolismo mineral (tales como la deficiencia de vitamina D) deben ser efectivamente tratados. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben ser monitoreados durante la terapia con MARVIL D. Se presume que debido a los efectos del alendronato sobre el incremento del mineral óseo, puede ocurrir un descenso en el calcio y el fosfato sérico.

*Colecalciferol.*

MARVIL® D solo no se debe utilizar para tratar la deficiencia de vitamina D (comúnmente definida como el nivel de 25-hidroxivitamina D menor a 9 ng/mL). Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D (por ejemplo , aquellos que están en hogares para ancianos , crónicamente enfermos, de más de 70 años de edad) deben recibir un suplemento de vitamina D además del proporcionado por MARVIL® D. Los pacientes con

Dr. Jorge C. Suárez  
ALMODERNADO

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

15/28

síndromes de mala absorción gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplemento de vitamina D y se deben considerar mediciones de 25-hidroxivitamina D.

El suplemento de la vitamina D<sub>3</sub> puede agravar la hipercalcemia y/o la hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con la sobreproducción no regulada de 1,25-dihidroxivitamina D (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). Se deben controlar la orina y el calcio sérico en estos pacientes.

#### *Dolor Musculoesquelético.*

En la experiencia posterior a la comercialización, se informó dolor severo y ocasionalmente incapacitante de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes que tomaron bisfosfonatos que están aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis (ver REACCIONES ADVERSAS). Esta categoría de drogas incluye alendronato de sodio (alendronato). La mayoría de los pacientes fueron mujeres posmenopáusicas. El momento de inicio de los síntomas varió de un día a varios meses después de iniciada la droga. La mayoría de los pacientes tuvo alivio de los síntomas después de la discontinuación. Un subgrupo tuvo recurrencia de síntomas cuando se desafió con la misma droga u otro bisfosfonato.

En los estudios con control de placebo de alendronato de sodio, los porcentajes de pacientes con estos síntomas fueron similares en los grupos tratados con alendronato de sodio y placebo.

#### *Osteonecrosis de la Mandíbula*

La Osteonecrosis de la mandíbula (ONM), la cual puede ocurrir espontáneamente, está generalmente asociada con extracciones dentarias e infecciones locales con cicatrización retardada, y ha sido reportada en pacientes que toman bifosfonatos, incluyendo MARVIL D. Los factores de riesgo conocidos para osteonecrosis de la mandíbula incluyen procedimientos dentales invasivos (por ejemplo extracción dentaria, implantes dentales, cirugías óseas), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (ej. Quimioterapia,

7

8

ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge R. Suarez  
APODERADO

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

16/28

corticoesteroides), pobre higiene bucal, y trastornos comórbidos (ej; enfermedad periodontal o dental pre-existente, anemia, coagulopatía, infección, prótesis dentales mal ajustadas).

Para pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos, la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos puede reducir el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante y del cirujano debe guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación riesgo/beneficio individual.


Los pacientes que desarrollan ONM concomitantemente con la terapia con bifosfonatos deben recibir el cuidado de un cirujano bucal. En estos pacientes, la cirugía dental extensa para tratar la ONM puede exacerbar la condición. La discontinuación de la terapia con bifosfonatos debe considerarse basada en la evaluación riesgo/beneficio individual.

*Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias femorales.*

Se han reportado fracturas atípicas, de baja energía, o de bajo trauma de la diáfisis femoral en pacientes tratados con bifosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral justo por debajo del trocánter menor hasta por encima del ensanchamiento supracondíleo y son transversas u oblicuas cortas en orientación sin evidencia de trituración. No se ha establecido causalidad ya que estas fracturas también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han sido tratados con bifosfonatos.

Más comúnmente las fracturas atípicas femorales ocurren con un mínimo trauma o sin éste en el área afectada. Ellas pueden ser bilaterales y muchos pacientes reportan dolor prodrómico en el área afectada, presentándose habitualmente como un dolor sordo en el muslo, semanas a meses antes que ocurra la fractura completa. Unos reportes señalan que aquellos pacientes estuvieron recibiendo tratamiento con glucocorticoides (ej: prednisona) al momento de la fractura.

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

  
ELISIUM S.A.  
Dr. Jorge A. Suárez  
APOCARIÑO

0379 B

17/28

Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que se presenta con dolor en el muslo o en la ingle debe sospecharse una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Pacientes que presentan una fractura atípica deben ser evaluados por signos y síntomas de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción de la terapia con bifosfonatos debe ser considerada, a la espera de una evaluación del riesgo/beneficio, en base a cada individuo.

*Insuficiencia Renal.*

No se recomienda el uso de alendronato de sodio/vitamina D<sub>3</sub> en los pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 35 mL/min). (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

**Interacciones farmacológicas** (ver FARMACOCINETICA, Interacciones farmacológicas).

*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.

*Inhibidores de la bomba de protones (IBP).*

Se ha publicado un estudio en el cual el uso de IBP se asoció con una pérdida de la protección contra las fracturas de caderas, dosis-dependiente, en pacientes de edad avanzada en tratamiento con alendronato. Dado que este es un estudio observacional, no se puede establecer formalmente una relación de causalidad.

*Aspirina.*

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

Dr. Leopoldo Suárez  
ALONDRO

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

18/28

*Drogas antiinflamatorias no esteroideas (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.

*Colecalciferol.*

Drogas que pueden deteriorar la absorción de colecalciferol.

Los secuestrantes del ácido biliar, orlistat, aceites minerales y olestra (por ejemplo, colestiramina, colestipol) pueden deteriorar la absorción de la vitamina D. Debería considerarse la suplementación adicional con Vitamina D

Drogas que pueden aumentar el catabolismo del colecalciferol.

Los anticonvulsivantes, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D. Debería considerarse la suplementación adicional con Vitamina D

*Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad.**Alendronato de Sodio*

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) ó 1, 2 y 5 mg/kg/día (hembras). Estas dosis son equivalentes a 0,12 - 1,2 veces una dosis máxima diaria recomendada de 40 mg (osteítis deformante) sobre la base del área de la superficie, mg/m<sup>2</sup>. Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

19/28

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 1 y 4 veces la dosis diaria humana de 10 mg basada sobre el área de la superficie,  $\text{mg}/\text{m}^2$ . 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 hámsteres Chinos, 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 (1,3 veces una dosis diaria humana de 40 mg basada sobre el área de la superficie,  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### *Colecalciferol.*

El potencial carcinogénico del colecalciferol (vitamina  $D_3$ ) no se ha estudiado en roedores.

El calcitriol, el metabolito hormonal del colecalciferol no fue genotóxico en el ensayo de mutagénesis microbiana de Ames con o sin activación metabólica y en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratones.

El ergocalciferol (vitamina  $D_2$ ) en altas dosis (150.000 a 200.000 UI/kg/día), administrado antes del apareamiento produjo ciclos alterados de estros y la inhibición del embarazo en ratas. Se desconoce el efecto potencial del colecalciferol en la fertilidad masculina en las ratas.

#### *Embarazo.*

##### *Embarazo Categoría C*

##### *Alendronato de Sodio*

Elisium S.A.  
Dr. Jorge A. Suárez  
ALCOBARRAS

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



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 de la esternebra. Las dosis que se mencionaron anteriormente oscilaron entre 1 (1 mg /kg) a 10 veces (10 mg/kg) la dosis máxima diaria recomendada de 10 mg sobre la base del área de la superficie, mg/m<sup>2</sup>. No se observaron efectos fetales similares con conejas gestantes cuando se trataron con dosis de hasta 35 mg/kg/día (40 veces una dosis diaria de 10 mg en humanos sobre la base del área de la superficie, mg/m<sup>2</sup>).

Tanto el calcio total como el calcio ionizado disminuyeron en las ratas gestantes con 15 mg/kg/día (13 veces una dosis diaria de 10 mg en humanos sobre la base del área de la superficie, mg/m<sup>2</sup>) 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 (0,5 veces una dosis diaria de 10 mg en humanos sobre la base del área de la superficie, mg/m<sup>2</sup>) 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 entre el tratamiento solamente durante el período previo al apareamiento hasta el tratamiento solamente 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 calcio administrado por vía intravenosa evitó las muertes maternas pero no las muertes fetales.

21/28

No existen estudios realizados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, debe utilizarse durante el embarazo sólo en caso de que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para la madre y el feto.

*Colecalciferol.*

No existen datos disponibles para el colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). La administración de altas dosis (>10.000 UI/día por medio) de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) a conejas preñadas causó abortos y una mayor incidencia de estenosis aórtica fetal. La administración de vitamina D<sub>2</sub> (40.000 UI/día) a ratas preñadas causaron muerte neonatal, disminución del peso fetal y deterioro de la osteogénesis de huesos largos después del nacimiento.

No existen estudios realizados en mujeres embarazadas. alendronato de sodio/vitamina D<sub>3</sub> debe utilizarse durante el embarazo sólo en caso de que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para la madre y el feto.

*Lactancia.*

No se sabe si el alendronato se excreta a través de la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan a través de la leche materna, se debe actuar con extrema precaución cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

*Colecalciferol.*

El colecalciferol y algunos de sus metabolitos activos pasan a la leche materna.

*Uso pediátrico.*

MARVIL D no está indicado para el uso en niños.

*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 sobre osteoporosis en hombres, en los estudios sobre osteoporosis inducida por

ELISUM S.A.  
Dr. Jorge H. C. Cruz  
APOSPASO

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

22/28

glucocorticoides, y en los estudios de osteítis deformante (Enfermedad de Paget), el 45%, el 54%, el 37% y el 70% respectivamente, tenían 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. Los requisitos dietarios de vitamina D<sub>3</sub> aumentan en la ancianidad.

## REACCIONES ADVERSAS


### *Estudios clínicos.*

Se evaluó la seguridad de alendronato en aproximadamente 8000 mujeres posmenopáusicas en estudios clínicos, publicados.

### *Tratamiento de la osteoporosis.*

### *Mujeres posmenopáusicas.*

En dos estudios multicéntricos, a doble ciego, con control de placebo, de tres años de duración, con diseños idénticos (Estados Unidos y Multinacional; n=994), la discontinuación del tratamiento debido a cualquier experiencia adversa se produjo en el 4,1% de los 196 pacientes tratados con alendronato 10 mg/día y en el 6,0% de 397 pacientes tratados con placebo. En el Ensayo de Intervención de Fracturas (n=6459) la discontinuación del tratamiento debida a cualquier experiencia clínica adversa se produjo en el 9,1% de los 3236 pacientes tratados con alendronato 5 mg/día durante 2 años y 10 mg/día ya sea durante uno o dos años adicionales y en el 10,1% de los 3223 pacientes tratados con placebo. Las discontinuaciones que se debieron a experiencias adversas gastrointestinales superiores fueron: alendronato, 3,2%; placebo, 2,7%. En estas poblaciones de estudio, el 49-54% tuvo antecedentes de trastornos gastrointestinales en el nivel basal y el 54-89% utilizó drogas antiinflamatorias no esteroideas o aspirina en algún momento durante los estudios.

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

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

0343

24

23/28

En un estudio multicéntrico, a doble ciego, de un año de duración, los perfiles globales de seguridad y tolerancia de alendronato 70 mg administrado una vez por semana y de alendronato 10 mg diarios fueron similares. 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.

Estudios de tratamiento para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

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

	ALENDRONATO 70 mg administrado una vez por semana % (n=519)	ALENDRONATO 10 mg/día % (n=370)
Gastrointestinales		
Dolor abdominal	3,7	3,0
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
Gastritis	0,2	1,1
Úlcera gástrica	0,0	1,1
Musculoesqueléticas		
Dolores musculoesqueléticos (huesos, músculos o articulaciones)	2,9	3,2
Calambres musculares	0,2	1,1

Tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Dr. Jorge L. Suárez  
Aprobado

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

0379 25

En dos estudios multicéntricos, a doble ciego, con control de placebo, de un año de duración llevados a cabo en pacientes que recibieron tratamiento con glucocorticoides, los perfiles generales de seguridad y tolerabilidad de alendronato 5 y 10 mg/día fueron similares a aquellos del placebo.

El perfil general de seguridad y tolerabilidad en la población con osteoporosis inducida por glucocorticoides que continuó con la terapia durante el segundo año de los estudios (alendronato: n=147) fue consistente con aquel observado en el primer año.

**Osteítis deformante (Enfermedad ósea de Paget).**

En los estudios clínicos (osteoporosis y osteítis deformante) las experiencias adversas informadas en 175 pacientes que tomaron alendronato 40 mg/día durante 3-12 meses fueron similares a aquellos en mujeres posmenopáusicas tratadas con alendronato 10 mg/día. Sin embargo, no hubo un aparente aumento de la incidencia de experiencias adversas gastrointestinales superiores en pacientes que tomaron alendronato 40 mg/día (17,7% de alendronato vs. 10,2% de placebo). Un caso de esofagitis y dos casos de gastritis causaron la discontinuación del tratamiento.

La discontinuación de la terapia debido a cualquier experiencia clínica adversa ocurrió en el 6,4% de las pacientes con osteítis deformante tratadas con alendronato 40 mg/día y el 2,4% de las pacientes tratadas con placebo.

*Uso concomitante con productos con Estrógenos o Estrógenos/Progestina*

En dos estudios ( de uno y dos años de duración) de mujeres con osteoporosis postmenopáusica (total: n=853), el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado con alendronato 10 mg una vez al día y estrógenos con o sin progestina (n=354) fue consistente con aquellos tratamientos individuales.

*Hombres.*

En dos estudios multicéntricos en hombres, doble ciego, controlados con placebo (un estudio de dos años de alendronato 10 mg/día y un estudio de un año de alendronato 70

Handwritten mark

Handwritten mark

ELISIUM S.A.  
Dr. Miguel Suárez  
A. SUAREZ

Handwritten signature  
Farm. PABLO A. MINKOWICZ  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.

26

25/28

mg una vez por semana) las tasas de discontinuación de la terapia debido a cualquier experiencia clínica adversa fueron 2.7% para alendronato 10 mg/día vs. 10.5% para placebo, y 6.4% para alendronato 70 mg una vez por semana vs. 8.6% para placebo.

*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 <8,0 mg/dl (2,0 mM) y fosfato sérico a ≤2,0 mg/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En un estudio multinacional de 15 semanas, doble ciego, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (n=682) y hombres (n=35), el perfil de seguridad de alendronato/vitamina D<sub>3</sub> (70mg/2800 UI) fue similar a aquel de alendronato una vez por semana 70 mg. En el estudio extendido de 24 semanas en mujeres (n=619) y hombres (n=33), el perfil de seguridad de alendronato/vitamina D<sub>3</sub> (70mg/2800 UI) administrado con un adicional de vitamina D<sub>3</sub> 2800 UI fue similar a aquel de alendronato/vitamina D<sub>3</sub> (70mg/2800 UI).

*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. Raramente, edema periférico.

**Gastrointestinales:** esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca

①

②

ELISIUM S.A.  
Calle 14 de Julio  
71000000

Farm. PABLO A. M'NFONUZ  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.

26/28

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, y POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dentaria y/o infección local con cicatrización retardada, ha sido reportada raramente (Ver Advertencias y precauciones)

*Musculoesqueléticas:* dolor óseo, articular y muscular, ocasionalmente severo, y raramente incapacitante (ver advertencias y precauciones) inflamación articular, fracturas de baja energía en diáfisis femoral y subtrocantéricas. (ver advertencias y precauciones)

*Sistema nervioso:* mareos y vértigo

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

*Sentidos especiales:* con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis

## SOBREDOSIFICACION

### *Alendronato de Sodio*

Se observó una letalidad significativa después de dosis orales únicas en ratas y ratones hembra con dosis de 552 mg/kg (3256 mg/m<sup>2</sup>) y 966 mg/kg (2898 mg/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>).

No se encuentra disponible información específica para el tratamiento de la sobredosis. Puede ocurrir hipocalcemia, hipofosfatemia y eventos adversos gastrointestinales

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

Dr. Pablo A. Minkowicz  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.

27/28

superiores, tales como malestar estomacal, acidez, esofagitis, gastritis o úlcera por una sobredosis por vía oral. Se debe administrar leche o antiácidos para unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación gastroesofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente debe permanecer erguida.

No sería beneficiosa la diálisis.

*Colecalciferol.*

Letalidad significativa ocurrió en ratones tratados con una alta dosis oral única de calcitriol (4mg/kg), el metabolito hormonal del colecalciferol. Existe información limitada con respecto a la dosis de colecalciferol asociada con la toxicidad aguda, aunque se han suministrado dosis únicas e intermitentes (una o dos veces por año) de colecalciferol tan altas como 600.000 unidades sin informes de toxicidad. Los signos y síntomas de toxicidad de la vitamina D incluyen hipercalcemia, hipercalciuria, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, debilidad y letargo. Los niveles de calcio en la orina y en el suero se deben controlar en pacientes con sospecha de toxicidad de la vitamina D. La terapia estándar incluye la restricción del calcio dietario, hidratación y glucocorticoides sistémicos en pacientes con hipercalcemia severa.

No sería beneficiosa la diálisis para remover la vitamina D.

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 o aquellos procedimientos terapéuticos que considere necesarios.

*"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 FOSADAS: (011) 4654-6648/4658-7177."

Dr. Pablo A. Minkowicz  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.

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



0349 29

28/28

**PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 4 comprimidos.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 - 30 °C, al abrigo de la luz y protegido de la humedad.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ELISIUM

Elaborado en Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Schiuma, Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.177

12422601-0

81  
[Handwritten mark]

[Handwritten signature]  
FARM. PABLO A. MINKOWICZ  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.

[Handwritten signature]  
Farm. PABLO A. MINKOWICZ  
Co Director Técnico  
ELISIUM S.A.