



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

DISPOSICIÓN N° **0143**

BUENOS AIRES, **08** ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021743-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OSTEOPHENE / ALENDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 70 mg, aprobada por Certificado N° 50.844.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N° 0143

Que a fojas 67 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 OSTEOPHENE / ALENDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 70 mg, aprobada por Certificado N° 50.844 y Disposición N° 2541/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 20 a 46.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2541/03 los prospectos autorizados por las fojas 20 a 28, 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



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

DISPOSICIÓN Nº

0143

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.844 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021743-12-3

DISPOSICIÓN Nº

nc

0143

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



*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°...**0143**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.844 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

§. Nombre comercial / Genérico/s: OSTEOFENE / ALENDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 70 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2541/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004466-02-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 2541/03.-	Prospectos de fs. 20 a 46, corresponde desglosar de fs. 20 a 28.-

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

*Handwritten marks*



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

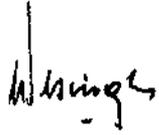
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
50.844 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **08 ENE 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-021743-12-3

DISPOSICIÓN N°

nc

**0143**

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







(3,2% con Ácido Alendrónico frente a 6,2% con placebo) en la proporción de pacientes tratadas con Ácido Alendrónico que experimentaron una o más fracturas vertebrales, con respecto a las tratadas con placebo. En la ampliación a dos años de estos estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y la DMO en el cuello femoral y todo el cuerpo se mantuvo.

El FIT constaba de dos estudios controlados con placebo utilizando Ácido Alendrónico diariamente (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diarios durante uno o dos años adicionales):

#### FIT 1:

Un estudio de tres años de 2.027 pacientes que tenían al menos una fractura vertebral (compresión) inicial. En este estudio, el Ácido Alendrónico en forma diaria redujo la incidencia de  $\geq 1$  nueva fractura vertebral en un 47% (7,9% con Ácido Alendrónico frente al 15% con placebo). Además, se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción del 51%).

#### FIT 2:

Un estudio de cuatro años de 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fractura vertebral inicial. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres con osteoporosis (37% de la población total que se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (1% con Ácido Alendrónico frente a 2,2% con placebo, una reducción del 56%) y en la incidencia de  $\geq 1$  fractura vertebral (2,9% frente a 5,8%, una reducción del 50%).

#### *Pacientes pediátricos*

Se estudió el alendronato sódico en un pequeño número de pacientes menores de 18 años con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para respaldar el uso de Ácido alendrónico en pacientes pediátricos.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### *Absorción*

Con respecto a una dosis intravenosa de referencia, la media de la biodisponibilidad oral del Ácido Alendrónico en mujeres fue del 0,64% para dosis que oscilaban entre 5 y 70 mg cuando se administraban tras un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normal. La biodisponibilidad disminuyó de manera similar hasta un valor estimado del 0,46% y del 0,39% cuando el Ácido Alendrónico se administró una hora o media hora antes de un desayuno normal. En los estudios sobre osteoporosis, el Ácido Alendrónico era eficaz cuando se administraba al menos 30 minutos antes del primer alimento o bebida del día.

La biodisponibilidad fue insignificante si el Ácido Alendrónico se administraba con un desayuno normal o hasta dos horas después de éste. La administración concomitante del Ácido Alendrónico con café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente el 60%.

En sujetos sanos, la prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del Ácido alendrónico una media de aumento que oscilaba entre el 20% y el 44%).

#### *Distribución*

Los estudios en ratas muestran que el Ácido Alendrónico se distribuye transitoriamente a los tejidos blandos tras 1 mg/kg de administración intravenosa, pero, después, se redistribuye rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, a excepción del hueso, es de por lo menos 28 litros en los seres humanos. Las concentraciones del fármaco en el plasma tras las dosis orales terapéuticas son demasiado bajas para la detección analítica (<5 ng/ml). La unión a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente el 78%.

**Biotransformación**

No hay datos de que el Ácido Alendrónico se metabolice en animales o humanos.

**Eliminación**

Tras una dosis intravenosa única de [<sup>14</sup>C]Ácido Alendrónico, aproximadamente el 50% de la radioactividad se excretó en la orina dentro de las 72 horas y se recuperó poca o ninguna radioactividad en las heces. Tras una dosis intravenosa única de 10 mg, el aclaramiento renal del Ácido Alendrónico fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no superó los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más del 95% dentro de las seis horas siguientes a la administración intravenosa. La semivida terminal en humanos se estima que supera los diez años, reflejando la liberación del Ácido Alendrónico desde el esqueleto. El Ácido Alendrónico no se excreta a través de los sistemas de transporte Ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por lo tanto, no se prevé que interfiera en la excreción de otros medicamentos por estos sistemas en los humanos.

**Características en los pacientes**

Estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en la orina. No se observó evidencia de saturación en la absorción ósea tras la dosificación crónica con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, al igual que en animales, la eliminación del Ácido Alendrónico a través del riñón se reduzca en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, podría esperarse una acumulación algo mayor del Ácido Alendrónico en el hueso de los pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y Modo de administración).

**Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas demostraron que el tratamiento con Ácido Alendrónico durante el embarazo estaba asociado a distocia en las madres durante el parto, lo que estaba relacionado con hipocalcemia. En los estudios, las ratas a las que se administraron dosis altas mostraron un aumento de la incidencia de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia para los humanos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Para uso oral.

La dosis recomendada es de un comprimido de 70 mg una vez a la semana.

*Para permitir la absorción adecuada del Ácido alendrónico:*

Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos debe tomarse por lo menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicación del día, sólo con agua corriente. Es probable que otras bebidas (incluyendo agua mineral), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del Ácido alendrónico (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Para facilitar la llegada al estómago y así reducir el potencial de irritación local y esofágica/reacciones adversas (ver Advertencias y Precauciones):*

Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos sólo debe tomarse al levantarse por las mañanas con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).

Las pacientes no deben masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca, debido al potencial de ulceración orofaríngea.

Las pacientes no deben acostarse hasta después de la primera comida del día, la cual debe ser por lo menos 30 minutos después de tomar el comprimido.

Las pacientes no deben acostarse hasta que hayan transcurrido por lo menos 30 minutos después de tomar Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos.

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

علی

Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos no debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir aporte complementario de calcio y vitamina D, si la ingesta dietaria es inadecuada (ver Advertencias y Precauciones).

*Uso en ancianos:* No hubo diferencia relacionada con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad del Ácido alendrónico en estudios clínicos. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste en edad avanzada.

*Uso en insuficiencia renal:* No es necesario ajustar la dosis para pacientes con tasa de filtración glomerular (TGF) superior a 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, Ácido alendrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal, en los que la TGF es inferior a 35 ml/min.

*Uso en pacientes pediátricos:* No se recomienda el uso de Ácido alendrónico en niños menores de 18 años de edad debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia en afecciones asociadas con osteoporosis pediátrica (ver Propiedades Farmacodinámicas).

No se estableció la duración óptima del tratamiento con bisfosfonato para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser evaluada periódicamente en base a los beneficios y riesgos potenciales del Ácido alendrónico en casos individuales, especialmente después de 5 o más años de uso.

Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos no ha sido investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

### CONTRAINDICACIONES

Anomalías esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.

Imposibilidad de permanecer parada o sentada erguida durante por lo menos 30 minutos.

Hipersensibilidad al Ácido alendrónico o a alguno de los excipientes.

Hipocalcemia.

Ver también Advertencias y Precauciones.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El Ácido alendrónico puede producir irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Dado que hay una posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con problemas activos del tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o con antecedente reciente (dentro del año anterior) de enfermedad gastrointestinal importante como úlcera péptica, o sangrado gastrointestinal activo, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de piloroplastia (ver Contraindicaciones).

En pacientes tratados con Ácido alendrónico se reportaron reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requieren hospitalización), como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por lo tanto, los médicos deben estar atentos ante posibles signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica y debe instruirse a las pacientes para que discontinúen la toma de Ácido alendrónico y acudan al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal, aparición o empeoramiento de pirosis.

El riesgo de reacciones esofágicas adversas graves parece ser mayor en pacientes que toman el Ácido alendrónico inadecuadamente y/o que continúan tomando Ácido alendrónico tras desarrollar síntomas que sugieren irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología (ver Posología y Modo de administración). Se debe informar a las pacientes que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar el riesgo de problemas esofágicos.

A pesar que no se ha observado incremento del riesgo en extensos ensayos clínicos, ha habido raramente reportes (post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones. No se puede descartar una relación causal.

Debe instruirse a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos, tomen un solo comprimido en la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, pero deben seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente programado.

No se recomienda el Ácido alendrónico en pacientes con insuficiencia renal en los que la TFG es inferior a 35 ml/min, (ver Posología y Modo de administración).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y envejecimiento.

Debe corregirse la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Ácido alendrónico, (ver Contraindicaciones). También deben tratarse de manera eficaz otros trastornos que afectan el metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). Debe controlarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos en pacientes con estas afecciones.

Debido a los efectos positivos del ácido alendrónico para aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se reportaron casos de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo generalmente en pacientes con factores predisponentes (ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio). Por lo tanto, es particularmente importante asegurar un adecuado consumo de calcio y vitamina D en las pacientes que reciben glucocorticoides.

Con referencia a la presencia de lactosa monohidrato en la formulación, las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Se reportó osteonecrosis maxilar, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenoso. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. También se reportó osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales.

Se debe considerar una evaluación dental con odontología preventiva apropiada antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides, poca higiene bucal).

Durante el tratamiento, las pacientes deben evitar intervenciones dentales invasivas, en lo posible. En las pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante la terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la afección. No se dispone de datos que sugieran si la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis maxilar en pacientes que necesiten procedimientos dentales.

La opinión clínica del médico deberá guiar el plan de tratamiento de cada paciente en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Se han reportaron fracturas por estrés (también conocidas como fracturas por insuficiencia) del eje femoral proximal en pacientes con tratamiento prolongado con Ácido alendrónico (el tiempo hasta el inicio osciló entre 18 meses y 10 años). Las fracturas ocurrieron después de un traumatismo mínimo o sin traumatismo y algunas pacientes experimentaron dolor en el muslo, a menudo asociado con características de imagen de fracturas por estrés, durante semanas a meses antes de presentar una fractura femoral completa. Generalmente, las fracturas fueron bilaterales; por lo tanto, el fémur contra-lateral debe examinarse en pacientes tratadas con bifosfonatos que han sufrido una fractura del eje femoral. También se reportaron mala consolidación de estas fracturas. Se recomienda

la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con fractura por estrés, dependiendo de la evaluación del riesgo/beneficio individual. 25

#### Fracturas atípicas del fémur

Se reportaron casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o y sin traumatismo y algunas pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por estrés, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur contra-lateral debe ser examinado en las pacientes tratadas con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se reportó una escasa consolidación de estas fracturas. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes en las que se sospecha una fractura de fémur atípica que se encuentra pendiente de evaluación en base a la valoración riesgo/beneficio. Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a las pacientes que reporten cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle y cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá ser evaluado para detectar si existe una fractura de fémur incompleta.

En pacientes con esófago de Barrett, quienes prescriben deben considerar los beneficios y potenciales riesgos de alendronato de manera individual.

### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Si se toma al mismo tiempo, es probable que los alimentos y las bebidas (incluida el agua mineral), los aportes complementarios de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran en la absorción del Ácido Alendrónico. Por lo tanto, las pacientes deben esperar por lo menos 30 minutos tras haber tomado el Ácido Alendrónico para poder tomar cualquier otro medicamento por vía oral (ver Posología y modo de administración y Propiedades Farmacocinéticas).

No se prevé ninguna otra interacción con medicamentos de importancia clínica. Varias pacientes de los ensayos clínicos recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) mientras tomaban Ácido Alendrónico. No se identificaron reacciones adversas atribuibles al uso concomitante.

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción, en los estudios clínicos se utilizó Ácido Alendrónico concomitantemente con una amplia variedad de medicamentos recetados comúnmente, sin signos de interacciones clínicas adversas.

### Embarazo y Lactancia

#### Uso durante el embarazo:

No existen datos suficientes sobre el uso de Ácido Alendrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos relacionados con la preñez desarrollo embrionario/fetal o desarrollo posnatal. El Ácido Alendrónico administrado durante el periodo de gestación en ratas produjo distocia relacionada con hipocalciemia (ver Datos preclínicos de seguridad). Dada la indicación, el Ácido Alendrónico no debe usarse durante el embarazo.

#### Lactancia:

Se desconoce si el Ácido Alendrónico se excreta en la leche materna humana. Dada la indicación, el Ácido Alendrónico no debe usarse en mujeres durante el periodo de lactancia.

**Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinarias**

No se observaron efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

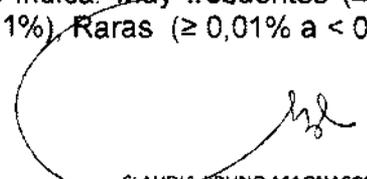
En un estudio de un año en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad globales de Ácido Alendrónico 70 mg Comprimidos (n=519) y 10 mg/día de Ácido Alendrónico (n=370) fueron similares.

En dos estudios de tres años de diseño prácticamente idéntico, en mujeres posmenopáusicas (10 mg de Ácido Alendrónico: n=196, placebo: n=397) los perfiles de seguridad globales de 10 mg/día Ácido Alendrónico y placebo fueron similares.

Las reacciones adversas reportadas por los investigadores como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el fármaco se presentan a continuación si se produjeron en  $\geq 1\%$  en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio de un año, o en  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con 10 mg/día de Ácido Alendrónico y con una mayor incidencia que en las pacientes a las que se administró placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	70 mg de Ácido Alendrónico una vez a la semana (n = 519) %	10 mg/día de Ácido Alendrónico (n = 370) %	10 mg/día de Ácido Alendrónico (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinales</i>				
dolor abdominal	3,7	3	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitación ácida	1,9	2,4	2	4,3
náuseas	1,9	2,4	3,6	4
distensión abdominal	1	1,4	1	0,8
estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8
diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagia	0,4	0,5	1	0
flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
úlceras gástricas	0	1,1	0	0
úlceras esofágicas	0	0	1,5	0
<i>Musculoesqueléticos</i>				
dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambre muscular	0,2	1,1	0	1
<i>Neurológicos</i>				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

También se reportaron las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos y/o el uso tras la comercialización con la frecuencia que se indica: Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ), Frecuentes ( $\geq 1\%$  a  $<10\%$ ), Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $<1\%$ ), Raras ( $\geq 0,01\%$  a  $<0,1\%$ ), Muy raras ( $<0,01\%$ ), incluyendo casos aislados

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

*Raras:* hipocalcemia sintomática, usualmente asociado con condiciones predisponentes (ver Advertencias y Precauciones).

**Trastornos del sistema inmunológico:**

*Raras:* Reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria y angioedema. Síntomas transitorios como en una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y muy raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento.

**Trastornos del sistema nervioso:**

*Frecuentes:* Cefalea.

**Trastornos oculares:**

*Raras:* Uveítis, escleritis, episcleritis.

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* Dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica\*, disfgia\*, distensión abdominal, regurgitación ácida.

*Poco frecuentes:* Náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis\*, erosiones esofágicas\*, melena.

*Raras:* Estenosis esofágica\*, úlcera orofaríngea\*, PUH del tubo digestivo alto (perforación, úlceras, sangrado), aunque no puede descartarse una relación causal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* Exantema, prurito, eritema.

*Raras:* Rash con fotosensibilidad.

*Muy raras:* Se reportaron casos aislados de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

**Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo**

*Frecuentes:* Dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación).

Las siguientes reacciones se reportaron durante la experiencia post-comercialización (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfanatos).

Se reportó osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los reportes se refieren a pacientes con cáncer, pero estos casos también se reportaron en pacientes tratadas para osteoporosis. La osteonecrosis maxilar se suele asociar a una extracción dentaria y/o infección local (incluyendo osteomielitis). Un diagnóstico de cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticoesteroides y la escasa higiene bucal también se consideran factores de riesgo; (ver Advertencias y Precauciones).

Fracturas por estrés del eje femoral próximo (ver Advertencias y Precauciones).

\* Ver secciones Advertencias y Precauciones y Posología y modo de administración.

**Datos de laboratorio**

En los estudios clínicos, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en el calcio y el fosfato séricos en aproximadamente el 18% y el 10%, respectivamente, de las pacientes que tomaban 10 mg/día de Ácido Alendrónico frente a aproximadamente el 12% y el 3% de los que tomaban placebo. Sin embargo, las incidencias de las disminuciones en el calcio sérico hasta  $<8$  mg/dl (2 mmol/l) y en el fosfato sérico hasta  $\leq 2$  mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**SOBREDOSIS**

Hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos del tubo digestivo superior, tales como trastorno estomacal, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera, pueden resultar de un sobredosis oral.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Ácido Alendrónico. Deben administrarse leche o antiácidos para unirse al Ácido Alendrónico.

Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe permanecer completamente erguida.

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;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 4 comprimidos

### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz.

### **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados N° 50.844

### **AstraZeneca S.A.**

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Elaborados en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.

Fecha última revisión:

Disposición ANMAT N°:

  
CLAUDIA BRUND MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.