



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICION N° 4615

BUENOS AIRES, 06 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007216-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO SODICO / COLECALCIFEROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 70mg/2800 UI – 70mg/5600 UI; aprobada por Certificado N° 52.632.

5, 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.



DISPOSICIÓN N° 4615

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 123 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO SODICO / COLECALCIFEROL, aprobada por Certificado N° 52.632 y Disposición N° 6666/05, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 92 a 97, para los rótulos y de fojas 49 a 90, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6666/05 los rótulos autorizados por las fojas 92 a 93 y los prospectos autorizados por las fojas 49 a 62, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



DISPOSICIÓN N° **4 6 1 5**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.632 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007216-11-6

DISPOSICION N° **4 6 1 5**

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..... **4615** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.632 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO SODICO / COLECALCIFEROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 70mg/2800 UI – 70mg/5600 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6666/05.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008649-05-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 5527/09.-	Rótulos de fs. 92 a 97, corresponde desglosar de fs. 92 a 93. Prospectos de fs. 49 a 90, corresponde desglosar de fs. 49 a 62.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.632 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....06 JUL 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-007216-11-6

DISPOSICIÓN Nº **4615**

js

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

4615



PROYECTO DE RÓTULO

FOSAMAX® PLUS

70 mg / 2800 UI

(ALENDRONATO SODICO/COLECALCIFEROL, MSD)

4 Comprimidos •

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Alendronato (como Alendronato Sódico) 70.00 mg , Colecalciferol (como Vitamina D) 2800 UI*, Lactosa anhidra, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.....C.S.

*Equivalente a 70 µg de colecalciferol.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:

Mantener el envase protegido de la luz y la humedad a temperatura por debajo de los 30° C.
Conservar los comprimidos en el blister original hasta el momento de administración.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.632

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

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

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

FABRICADO EN ESPAÑA POR:
FROSST IBERICA S.A.
Vía Complutense 140,
Madrid, ESPAÑA

•NOTA: Mismo texto para 2, 6 y 8 comprimidos.

Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE ROTULO

FOSAMAX® PLUS

70 mg / 5600 UI

(ALENDRONATO SODICO/COLECALCIFEROL, MSD)

4 Comprimidos*

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Alendronato (como Alendronato Sódico) 70.00 mg , Colecalciferol (como Vitamina D) 5600 UI*, Lactosa anhidra, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscamelosa sódica, Estearato de magnesio.....C.S.

*Equivalente a 140 µg de colecalciferol.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto intemo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:

Mantener el envase protegido de la luz y la humedad a temperatura por debajo de los 30° C.
 Conservar los comprimidos en el blister original hasta el momento de administración.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 52.632
 Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

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

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
 Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

FABRICADO EN ESPAÑA POR:
 FROSST IBERICA S.A.
 Vía Complutense 140,
 Madrid, ESPAÑA

•NOTA: Mismo texto para 2, 6 y 8 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

FOSAMAX® PLUS

70 mg / 2800 UI y 70 mg / 5600 UI

(ALENDRONATO SÓDICO/COLECALCIFEROL, MSD)

Comprimidos

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Alendronato (como Alendronato Sódico)	70,00 mg	70 mg
Colecalciferol (como Vitamina D)	2.800 UI *	5.600 UI *
Lactosa anhidra	62,32 mg	62,66 mg
Celulosa Microcristalina	131,00 mg	131,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,812 mg	0,812 mg
Croscarmelosa sódica	9,74 mg	9,74 mg
Estearato de magnesio	3,087 mg	3,807 mg

- Equivalente a 70 y 140 µg de colecalciferol respectivamente

®Marca Registrada de Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU

ACCIÓN TERAPÉUTICA

FOSAMAX®PLUS contiene alendronato sódico y colecalciferol (vitamina D₃).

Alendronato Sódico:

El alendronato sódico es un bisfosfonato que actúa como inhibidor potente y específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita ósea.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. Sebastian Dary, Hordendo
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15435



Colecalciferol:

El colecalciferol (vitamina D₃) es un secosterol, precursor natural de la hormona reguladora del calcio, calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol).

Según Código ATC se encuadra en: M05BA - Drogas que afectan la mineralización—Bisfosfonatos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Alendronato Sódico:

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 [³H] 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 [³H] 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.

Colecalciferol:

La vitamina D₃ se produce en la piel por conversión fotoquímica del 7-dehidrocolesterol a la previtamina D₃ por luz ultravioleta. Esto es seguido por isomerización no enzimática a vitamina D₃.

En ausencia de exposición solar adecuada, la vitamina D₃ es un nutriente alimenticio esencial.

La vitamina D₃ en la piel y la proveniente de la dieta (absorbida por los quilomicrones) se convierte en 25-hidroxicolecalciferol en el hígado. La conversión a la hormona activa movilizadora de calcio, 1,25 - dihidroxicolecalciferol (calcitriol) en el riñón es estimulada tanto por la hormona paratiroidea como por la hipofosfatemia. La principal acción de la 1,25-dihidroxicolecalciferol es aumentar la absorción intestinal de calcio y fosfato, así como también regular el calcio sérico, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea.

La vitamina D₃ es necesaria para la formación normal del hueso. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando la exposición al sol y la ingesta de la dieta son inadecuadas. La insuficiencia se asocia a un balance negativo de calcio, pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fractura ósea. En casos severos, la deficiencia resulta en hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia, debilidad muscular proximal y osteomalacia, aumentando el riesgo de caídas y fracturas en individuos osteoporóticos.

El suplemento con vitamina D reduce estos riesgos y sus consecuencias.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



de almacenamiento. Cantidades menores son distribuidas a músculo y tejido adiposo y almacenadas como vitamina D₃ para su posterior liberación a circulación.

La vitamina D₃ circula unida a la proteína fijadora de vitamina D.

Metabolismo

Alendronato Sódico:

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

Colecalciferol:

La vitamina D₃ es rápidamente metabolizada por hidroxilación en hígado a 25-hidroxivitamina D₃, y consecuentemente metabolizada en riñón a 1,25-dihidroxivitamina D₃, representando la forma biológicamente activa.

Otras hidroxilaciones ocurren previamente a la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D₃ sufre glucuronidación previo a la eliminación.

Eliminación

Alendronato Sódico:

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

Luego de una dosis única intravenosa de 10 mg el clearance renal de alendronato fue de 71 ml/min, y el clearance sistémico no excedió los 200 ml/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.

Colecalciferol:

Cuando la vitamina D₃ radiactiva se administró a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad después de 48 horas fue del 2,4%, y la excreción media fecal después de 4 días fue del 4,9%. En ambos casos, la radioactividad excretada fue casi exclusivamente en forma de metabolitos. La vida media de la vitamina D₃ (ajustando los valores de base) en el suero después de una dosis oral de FOSAMAX PLUS es de aproximadamente 14 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Alendronato Sódico:

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 Y ADMINISTRACIÓN).

Colecalciferol:



Los pacientes con insuficiencia renal tendrán disminuida la capacidad de formar el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D₃.

Insuficiencia Hepática:

Alendronato Sódico:

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.

Colecalciferol:

La Vitamina D₃ puede no ser absorbida adecuadamente en pacientes con mala absorción debido a una incorrecta producción de bilis.

FARMACODINAMIA

Alendronato sódico:

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.

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.

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.

Reducciones similares en la tasa de recambio óseo se observaron en las mujeres postmenopáusicas durante estudios de un año de duración con FOSAMAX 70 mg administrado una vez por semana para el tratamiento 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.

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.

En estudios de un año de duración con FOSAMAX 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 menopáusicas, 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 10 mg/día por dos años redujo la excreción urinaria de N-telopeptidos cross-linked de Colágeno tipo I por aproximadamente 60% y fosfatasa alcalina específica 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.

Colecalciferol

La vitamina D es necesaria para la normal formación ósea. La insuficiencia de dicha vitamina se asocia a un balance negativo de calcio, conduciendo a incrementos en los niveles de hormona paratiroidea y empeoramiento de la pérdida de masa ósea asociado a osteoporosis.

Cuando se toma sin la vitamina D, el alendronato se asocia también a una reducción en la concentración de calcio sérico y un incremento en los niveles de hormona paratiroidea.

En un ensayo de 15 semanas, 717 mujeres posmenopáusicas y hombres, de edad media 67 años, con osteoporosis (columna lumbar, la densidad mineral ósea [DMO] de al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media premenopáusica) fueron asignados aleatoriamente para recibir semanalmente FOSAMAX PLUS 70 mg/2.800 UI de Vitamina D ó FOSAMAX 70 mg sólo, sin suplementos de vitamina D.

Los pacientes con deficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D < 9 ng / ml) al inicio del estudio fueron excluidos. El tratamiento con FOSAMAX PLUS 70 mg/2.800 UI dio lugar a una menor reducción en los niveles de calcio sérico (-0,9%) en comparación con alendronato 70 mg en monoterapia (-1,4%). Además,



el tratamiento con FOSAMAX PLUS 70 mg/2.800 UI produjo un aumento significativamente menor en los niveles de hormona paratiroidea en comparación con alendronato 70 mg en monoterapia (14% y 24%, respectivamente).

INDICACIONES

FOSAMAX PLUS está indicado para:

- El tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas para prevenir fracturas, incluidas las fracturas de cadera y de columna (fracturas de compresión vertebral), y para ayudar a garantizar un adecuado aporte de vitamina D.
- El tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas y ayudar a garantizar un adecuado aporte de vitamina D.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

FOSAMAX PLUS se debe tomar con agua común únicamente, al menos media hora antes de ingerir el primer alimento, bebida o medicación del día. Es probable que la ingesta de otras bebidas (incluso de agua mineral), alimentos, y algunas medicaciones reduzca la absorción del alendronato (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Para facilitar su tránsito al estómago y reducir, de ese modo, el potencial de irritación esofágica, FOSAMAX PLUS sólo se debe tomar luego de levantarse para realizar las actividades del día, con un vaso lleno de agua y los pacientes no deben acostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de haber ingerido la primera comida del día. FOSAMAX PLUS no se debe tomar antes de acostarse ni antes de levantarse para realizar las actividades del día. La falta de cumplimiento de estas instrucciones puede incrementar el riesgo de experiencias esofágicas adversas (ver PRECAUCIONES).

La posología recomendada es un comprimido de 70 mg/ 2.800 UI una vez por semana o un comprimido de 70 mg/5.600 UI una vez por semana. Para la mayoría de los pacientes con osteoporosis la dosis más apropiada es la de 70 mg/ 5.600 UI una vez a la semana.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y/o vitamina D si su ingesta fuese inadecuada (ver PRECAUCIONES). El médico debe considerar la ingesta de vitamina D proveniente de los suplementos dietarios y vitamínicos. FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 UI y 70 mg/5600 UI intentan proporcionar vitamina D para una semana que alcance las 400 y 800 UI diarias, en una única dosis semanal respectivamente.

No es necesario realizar ajustes en la posología para personas de edad avanzada ni para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 35 a 60 ml/min). FOSAMAX PLUS no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal más severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) debido a la falta de experiencia.

CONTRAINDICACIONES

- Trastornos del esófago que retarden su vaciado, tales como constricción o acalasia.
- Incapacidad para permanecer parado o sentado erguido durante al menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES).



PRECAUCIONES

Alendronato Sódico:

Tal como sucede con otros productos que contienen bisfosfonatos, FOSAMAX PLUS puede provocar irritación local de la mucosa del tracto gastrointestinal superior.

En pacientes que recibieron tratamiento con alendronato, se informó sobre reacciones esofágicas adversas, tales como esofagitis, úlceras de esófago y erosiones esofágicas, en raras ocasiones seguidas por constricción o perforación esofágica. En algunos casos dichas reacciones resultaron severas y requirieron hospitalización. Por lo tanto, el médico debe estar alerta ante cualquier signo o síntoma indicador de una posible reacción esofágica, e instruir al paciente para discontinuar FOSAMAX PLUS y buscar atención médica si desarrolla disfagia, odinofagia, dolor retroesternal, o pirosis como condición nueva o empeorante.

El riesgo de presentar reacciones esofágicas adversas severas parece ser mayor en aquellos pacientes que se acuestan luego de tomar FOSAMAX PLUS y/o que no tragan el comprimido con un vaso lleno de agua, y/o continúan tomando FOSAMAX PLUS luego de desarrollar síntomas sugestivos de irritación esofágica. Por lo tanto, resulta sumamente importante proporcionar al paciente las instrucciones completas de administración, y que éste las comprenda (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Si bien en ensayos clínicos extensos con alendronato no se observó un aumento del riesgo, se registraron reportes raros (de post comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas severas y con complicaciones.

Al administrar FOSAMAX PLUS a pacientes con problemas activos del tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, enfermedades esofágicas (incluyendo esófago de Barrett) gastritis, duodenitis o úlceras, se debe actuar con precaución debido a los posibles efectos irritativos del alendronato sobre la mucosa del tracto gastrointestinal superior y a un potencial empeoramiento de la enfermedad subyacente.

Los pacientes deben recibir instrucciones de ingerir cada comprimido de FOSAMAX PLUS con un vaso lleno de agua y de no acostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de haber ingerido la primera comida del día, para facilitar su tránsito al estómago y reducir, de ese modo, el potencial de irritación esofágica. Los comprimidos no se deben chupar ni masticar, debido a la posibilidad de úlceras orofaríngeas. Se deben dar específicas instrucciones al paciente de no tomar FOSAMAX PLUS antes de acostarse o antes de levantarse de la cama a la mañana, informándole asimismo que, de no seguir estas indicaciones, el riesgo de problemas esofágicos se verá incrementado. Se deben dar indicaciones al paciente de suspender el tratamiento con FOSAMAX PLUS y consultar a su médico si desarrollara síntomas de enfermedades esofágicas (tales como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o pirosis nueva o que este empeorando).

Se han reportado raramente con bisfosfonatos de administración oral, casos de osteonecrosis localizada de mandíbula (ONJ), generalmente asociada a extracciones dentarias y/o infección local con lenta recuperación (ver REACCIONES ADVERSAS – Experiencia Postcomercialización). La mayoría de los casos en los que se vinculó a los bisfosfonatos con ONJ, ocurrieron en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa. Ante los factores de riesgo conocidos para ONJ, se debe considerar el diagnóstico de cáncer, los tratamientos concomitantes (Ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), pobre higiene bucal, trastornos co-mórbidos (Ej. enfermedad de los dientes y/o periodontales pre-existentes, anemia, coagulopatias, infección) y tabaquismo.

Los pacientes que desarrollen ONJ deben recibir la atención adecuada de un cirujano de la boca y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos en el marco de la evaluación del riesgo/beneficio individual. La cirugía dental puede exacerbar esta condición.

En los pacientes que requieran cirugía dental invasiva (Ej. extracciones de dientes, implantes), el criterio clínico del profesional y/o cirujano de boca tratante deben guiar el plan de manejo, incluyendo el tratamiento con bisfosfonatos, considerando la evaluación del riesgo/beneficio individual en cada paciente.

Se han reportado casos de dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes tratados con bisfosfonatos. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas han sido raramente serios y/o incapacitantes. (Ver REACCIONES ADVERSAS, Experiencias Post-Comercialización). La aparición de los primeros síntomas fue variable entre el primer día y varios meses después de iniciado el tratamiento. Algunos pacientes tuvieron recurrencia de éstos síntomas cuando continuaron nuevamente con la misma droga u otros bisfosfonatos.

Se han reportado casos de fracturas de bajo impacto del fémur proximal y subtrocantéricas del fémur, en un pequeño número de pacientes tratados con bifosfonatos a largo plazo (usualmente más de 3 años). Algunas fueron fracturas por stress (también conocidas como fracturas insuficientes) que ocurrieron en ausencia de traumatismo. Algunos pacientes experimentaron dolor prodrómico en el área afectada, frecuentemente asociado con imágenes con características de fractura por stress, semanas a meses antes de presentar una fractura completa. Aproximadamente un tercio de estas fracturas fueron bilaterales, por lo tanto el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes que han sufrido una fractura del eje femoral por stress. El número de reportes con esta condición es muy bajo y se han presentado fracturas por stress con características clínicas similares en pacientes no tratados con bifosfonatos. Debe evaluarse a los pacientes con sospecha de fracturas por stress, incluyendo la evaluación de causas y factores de riesgo conocidos (por Ej. deficiencia de vitamina D, malabsorción, uso de glucocorticoides, fracturas por stress previas, artritis o fractura de extremidades inferiores, ejercicio extremo o aumentado, diabetes mellitus, abuso crónico de alcohol) y brindarles cuidado ortopédico apropiado. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con fractura por stress, hasta que se realice la evaluación del paciente, basado en la relación riesgo/beneficio del tratamiento.

Se deben dar instrucciones al paciente para que, de omitir una dosis de FOSAMAX PLUS, tome un comprimido la mañana siguiente a recordarlo. No debe tomar dos comprimidos el mismo día, sino volver a tomar un comprimido una vez por semana, tal como lo programara originalmente, el día seleccionado.

FOSAMAX PLUS no está recomendado para pacientes con un clearance de creatinina inferior a 35 ml/min (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Se deben considerar las causas de osteoporosis diferentes a deficiencia de estrógeno, envejecimiento y uso de glucocorticoides.

Antes de iniciar el tratamiento con FOSAMAX PLUS se debe corregir cualquier cuadro de hipocalcemia (ver CONTRAINDICACIONES). También se deben tratar efectivamente otros trastornos que afecten el metabolismo mineral (tales como deficiencia en vitamina D). En pacientes con dichas condiciones, durante el tratamiento con FOSAMAX PLUS se deben monitorear el nivel de calcio en suero y cualquier síntoma de hipocalcemia.

Debido a los efectos positivos del alendronato sobre el incremento de la mineralización ósea, se pueden producir pequeñas disminuciones asintomáticas en el calcio y fosfato séricos.

Colecalciferol:

Cuando se administra vitamina D₃ a pacientes con enfermedades asociadas con una sobre producción no regulada de calcitriol (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis), puede incrementarse la magnitud de la hipercalcemia y/o de la hipercalcia. En tales pacientes se debe controlar el nivel de calcio en orina y suero.

Los pacientes con malabsorción pueden no absorber adecuadamente la vitamina D₃.

Embarazo

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

Madres en período de lactancia

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en mujeres en períodos de lactancia, por lo tanto, no debe administrarse a estas pacientes.

Uso pediátrico

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en niños, por lo tanto, no debe administrarse a estos pacientes.

Uso en pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos no hubo una diferencia relacionada con la edad en los perfiles de eficacia y seguridad de FOSAMAX PLUS.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGASAlendronato Sódico:Suplementos de Calcio / Antiácidos

De ser ingeridos en forma concomitante, es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos, y otros medicamentos orales interfieran con la absorción del alendronato. Por lo tanto, el paciente debe esperar al menos media hora luego de tomar FOSAMAX PLUS para tomar cualquier otro medicamento oral.

No se prevé ninguna otra interacción medicamentosa de importancia clínica.

Aspirina

En estudios clínicos, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales superiores fue mayor en pacientes que recibían terapia concomitante con dosis diarias de FOSAMAX mayores a 10 mg y productos que contenían aspirina.

Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)

FOSAMAX PLUS 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 10 mg/día a aquellos que tomaban placebo. Dado que el uso de antiinflamatorios no esteroides está asociado a la irritación gastrointestinal, debe tenerse precaución cuando se utiliza concomitantemente con alendronato.

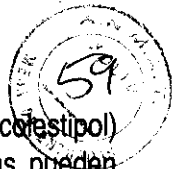
Terapia de reemplazo hormonal / Estrógenos:

El uso concomitante de terapias de reemplazo hormonal (HRT) (estrógeno + progestina) y FOSAMAX (alendronato sódico) se evaluó en dos estudios clínicos de un año y dos años de duración en mujeres osteoporósicas postmenopáusicas. El uso combinado de FOSAMAX y HRT tuvo como resultado mayores incrementos en la masa ósea, junto con mayores disminuciones en el recambio metabólico óseo, respecto a los observados con cualquiera de los tratamientos solos. En dichos estudios, los perfiles de seguridad y tolerabilidad de la combinación resultaron congruentes con los de los tratamientos individuales (ver REACCIONES ADVERSAS).

No se realizaron estudios de interacción específicos. FOSAMAX fue utilizado en estudios de osteoporosis en hombres y en mujeres postmenopáusicas con una amplia gama de drogas bajo prescripción médica usuales sin que se registraran evidencias de interacciones clínicas adversas.

Colecalciferol:

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Gourentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Olestra, los aceites minerales, orlistat, y los secuestrantes del ácido biliar (Ej. colestiramina, colestipol) pueden deteriorar la absorción de la vitamina D. Los anticonvulsivos, cimetidina, y las tiazidas pueden incrementar el catabolismo de la vitamina D.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos

En estudios clínicos FOSAMAX resultó generalmente bien tolerado. En estudios de hasta cinco años de duración las reacciones adversas, las cuales usualmente fueron leves, generalmente no requirieron la discontinuación del tratamiento.

Tratamiento de la osteoporosis

Mujeres postmenopáusicas

En dos estudios multicéntricos (de Estados Unidos y Multinacional), doble ciego, controlados por placebo, de tres años de duración, cuyo diseño fue virtualmente el mismo, los perfiles de seguridad globales de FOSAMAX 10 mg/día y placebo resultaron similares. Los investigadores informaron las siguientes experiencias adversas del tracto gastrointestinal superior como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con la droga en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg/día y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo: dolor abdominal (FOSAMAX, 6,6% respecto a 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%).

Sólo en raras ocasiones ocurrieron casos de eritema y rash.

Adicionalmente, los investigadores informaron las siguientes reacciones adversas como posiblemente, probablemente, o definitivamente relacionadas con la droga en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg/día, y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo: dolor musculoesquelético (óseo, muscular, o articular) (FOSAMAX, 4,1% respecto a 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 a dos años (tratamiento en los años 4 y 5) de los estudios antedichos, el perfil de seguridad global de FOSAMAX 10 mg/día resultó similar que el observado durante el período de tres años controlado por placebo. Además, la proporción de pacientes que discontinuaron FOSAMAX 10 mg/día por reacciones adversas clínicas resultó similar a la observada durante los primeros tres años del estudio.

En un estudio multicéntrico, doble ciego de un año de duración, los perfiles de seguridad y tolerabilidad globales de FOSAMAX 70 mg una vez por semana (n= 519) y de FOSAMAX 10 mg diarios (n= 370) fueron similares. Los investigadores informaron las siguientes experiencias adversas como posiblemente, probablemente, o definitivamente relacionadas con la droga en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquiera de los dos grupos de tratamiento: dolor abdominal (FOSAMAX 70 mg una vez por semana, 3,7%; FOSAMAX 10 mg diarios, 3,0%), dolor musculoesquelético (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 multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en hombres (un estudio de dos años de FOSAMAX 10 mg/día [n= 146] y un estudio de un año de FOSAMAX 70 mg una vez por semana [n=109], el perfil de seguridad de FOSAMAX resultó generalmente similar al observado en mujeres postmenopáusicas.

MERCY SHARP & DUHME ARG. INC.
Farm. Benashán Dario Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Otros estudios en hombres y mujeres

En un estudio endoscópico de diez semanas de duración realizado en hombres y mujeres (n = 277; edad promedio: 55) no se observó ninguna diferencia en las lesiones del tracto gastrointestinal superior entre FOSAMAX 70 mg una vez por semana y placebo.

En un estudio adicional de un año realizado en hombres y mujeres (n= 335; edad promedio: 50), los perfiles de seguridad y tolerabilidad globales de FOSAMAX 70 mg una vez por semana resultaron similares a los de placebo, y no se observó ninguna diferencia entre hombres y mujeres.

En dos estudios de un año de duración realizado en hombres y mujeres (n= 477) que recibían glucocorticoides, se reportó melena en dos pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg/día.

Uso concomitante con terapia de reemplazo hormonal/ estrógenos

En dos estudios (de un año y dos años de duración) de mujeres osteoporóticas (total: n= 853), el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado con FOSAMAX 10 mg una vez por día y estrógenos + progestina (n= 354) resultó congruente con el de los tratamientos individuales.

FOSAMAX PLUS

En un estudio doble ciego multinacional de 15 semanas en mujeres con osteoporosis post-menopáusica (n = 682) y hombres (n = 35), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS 70 mg/ 2.800 UI una vez a la semana fue similar al de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana. En la extensión de 24 semanas del estudio doble ciego en mujeres (n=619) y hombres (n=33), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) al administrarse 2800 UI adicionales de Vitamina D₃ para alcanzar un total de 5600 UI, fue similar al observado con FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI).

Experiencia Postcomercialización

En el uso de postcomercialización de alendronato se informaron las siguientes reacciones adversas:

Organismo como un todo: reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyeron urticaria y en raras ocasiones angioedema. Tal como sucede con otros bisfosfonatos, con alendronato se informaron síntomas transitorios como en una respuesta en fase aguda (mialgia, malestar, y raramente, fiebre), típicamente asociado con el inicio del tratamiento. En raras ocasiones se produjo hipocalcemia sintomática, generalmente en asociación con condiciones predisponentes. Raramente edema periférico.

Aparato Gastrointestinal: náuseas, vómitos, esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, en raras ocasiones, constricción o perforación esofágica, y ulceración orofaríngea; rara vez, úlceras gástricas o duodenales, algunas severas y con complicaciones (ver PRECAUCIONES, y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Se ha reportado en forma rara casos de osteonecrosis localizada de mandíbula generalmente asociada a extracción dental y/o infección local, con lenta recuperación (ver PRECAUCIONES).

Musculoesqueléticas: dolor óseo, articular y/o muscular, raramente severo y/o incapacitante (Ver PRECAUCIONES); molestias articulares, fracturas femorales de bajo impacto.

Sistema Nervioso: obnubilación, vértigo, mareos, disgeusia.

Piel: rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, en raras ocasiones reacciones cutáneas severas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Órgano de los Sentidos: raramente uveitis, escleritis o episcleritis.



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.

SOBREDOSIFICACION

Alendronato Sódico:

No se cuenta con información específica sobre el tratamiento de sobredosis con alendronato. De una sobredosis oral pueden resultar reacciones adversas tales como: hipocalcemia, hipofosfatemia, y eventos adversos del tracto gastrointestinal superior tales como: malestar estomacal, pirosis, esofagitis, gastritis o úlceras. Para inhibir el efecto del alendronato se deben administrar leche o antiácidos. A fin de evitar el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito, y se debe mantener al paciente en posición totalmente erguida.

La diálisis no sería beneficiosa.

Colecalciferol:

Durante el tratamiento crónico en adultos generalmente sanos a una dosis inferior a 10.000 UI/ día no se ha documentado toxicidad de la vitamina D. En un estudio clínico de adultos sanos, una dosis diaria de 4.000 UI de vitamina D₃ durante un máximo de cinco meses no se encontró asociada con hipercalcemia o hipercalcemia.

La diálisis para remover la vitamina D no sería beneficiosa.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

FOSAMAX PLUS se presenta en envases conteniendo 2; 4; 6 y 8 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase protegido de la luz y la humedad a temperatura por debajo de los 30°C

Conservar los comprimidos en el blister original hasta el momento de administración

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.632

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

FABRICADO EN ESPAÑA POR:
FROSST IBERICA S.A.
Vía Complutense 140,
Madrid, ESPAÑA

WPC-MK0217A-T-032010

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436