



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

## DISPOSICIÓN N° 1839

BUENOS AIRES, 15 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022876-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ARENDAL 35mg / SÓDICO TRIHIDRATO ALENDRONATO forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 35mg autorizado por el Certificado N° 44.037.

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

Que a fojas 39 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1839

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 17 a 34 para la Especialidad Medicinal denominada ARENDAL 35mg / SÓDICO TRIHIDRATO ALENDRONATO forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 35mg propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.037 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-022876-10-6

DISPOSICION N° 1839

99

DR. OTTO A. PRSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**ARENDAL 35 mg  
ALENDRONATO**  
Comprimidos 35 mg.**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Acido alendrónico (como alendronato sódico trihidrato)	35,00 mg
Celulosa Microcristalina	37,00 mg
Almidón Glicolato de Sodio	2,00 mg
Lactosa	61,88 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Alendronato es un aminobifosfonato que actúa como inhibidor de la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

**INDICACIONES**

Prevención de la osteoporosis, en mujeres postmenopáusicas con riesgo a desarrollar osteoporosis y para las cuales el objetivo es mantener y reducir el riesgo de una futura fractura.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /PROPIEDADES:**

**Acción farmacológica:** Estudios en animales han indicado el siguiente mecanismo de acción para Alendronato: a nivel celular Alendronato muestra una localización preferencial en las zonas de resorción ósea, específicamente sobre los osteoclastos. Alendronato no modifica el reclutamiento ni la adherencia de los osteoclastos, pero sí inhibe su actividad resorptiva. Estudios con Alendronato radiactivo mostraron que la unión de esta droga es diez veces mayor sobre el osteoclasto que sobre el osteoblasto. El examen del hueso de animales tratados con Alendronato radiactivo, mostró formación de hueso normal sobre las zonas de tejido marcadas, con la progresiva incorporación de la droga a la matriz ósea. A medida que la droga se incorpora a la matriz ósea se transforma en inactiva, por lo que es necesario la continuidad del tratamiento para provocar la unión de Alendronato a las nuevas zonas de resorción. Estudios histomorfométricos demostraron que el alendronato provoca una disminución del recambio óseo, esto es las zonas en donde el hueso es remodelado. De esta manera la formación de hueso supera a la resorción, con la consiguiente ganancia de masa ósea.

**Farmacocinética:** Absorción: con relación a la vía intravenosa la biodisponibilidad de Alendronato administrado por vía oral a la mañana 2 horas antes del desayuno, es del 0,7% cuando se administra en dosis entre 5 y 70 mg. La biodisponibilidad de Alendronato disminuye aproximadamente un 40% si se lo administra entre media y una hora antes del desayuno respecto a si se lo ingiere con una antelación de 2 horas. La toma de la droga respetando periodos de no ingesta mayores a dos horas no mostraron ventajas comparativas. La

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
GERENTE GENERAL  
Apoderado



administración concomitante de Alendronato con café o jugo de naranja disminuye la biodisponibilidad de la droga en un 60%.

Distribución: Después de la administración de una dosis de 1mg/kg de Alendronato, la droga se distribuye en tejidos blandos, pero es rápidamente fijada por el tejido óseo o eliminada por el riñón. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 78%.

Metabolismo: No existen evidencias tanto en humanos como en animales de que Alendronato sea metabolizado.

Excreción: Luego de la inyección intravenosa de una dosis de Alendronato marcado con <sup>14</sup>C, el 50% de la radioactividad fue eliminada por riñón en 72 horas, mientras que una mínima o nula radioactividad fue registrada en heces. Tras la administración de una dosis endovenosa de 10 mg de Alendronato el clearance renal fue de 71 ml/min., y el clearance sistémico no superó los 200 ml/min. La concentración plasmática se redujo más del 95% en las 6 horas siguientes a la administración intravenosa. La vida media terminal en humanos se estima que excede los 10 años, probablemente reflejando el desprendimiento de Alendronato del esqueleto. Basado en esto, se considera que después de los 10 años de tratamiento oral con Alendronato, la proporción de la droga liberada del hueso es aproximadamente el 25% de la droga absorbida del tracto digestivo.

**POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica: La dosis recomendada es de 35 mg una vez a la semana. La pérdida ósea es particularmente rápida en las mujeres postmenopáusicas menores de 60 años. Los factores de riesgo frecuentemente asociados con el desarrollo de osteoporosis posmenopáusicas incluyen: menopausia precoz, masa ósea moderadamente baja (por ejemplo, como mínimo una desviación estandar debajo de la media de mujeres adultas jóvenes sanas), contexto corporal; raza caucásica o asiática y antecedentes familiares de osteoporosis. La presencia de dichos factores de riesgo puede ser importante cuando se considera el uso de Alendronato para la prevención de la osteoporosis.

Es aconsejable fijar los días de la semana que resulte conveniente para la toma del comprimido. En caso que el paciente olvide ingerir la dosis el día fijado, debe efectuarse la toma inmediatamente al día siguiente. Alendronato debe ingerirse por lo menos media hora antes y preferentemente 2 horas antes del primer alimento, bebida o medicación del día, y solamente con un vaso de agua potable de bajo contenido mineral, ya que la ingestión de otras bebidas, incluida el agua mineral, alimentos o medicamentos pueden reducir la absorción de esta droga. Para asegurar la llegada de la droga al estómago y reducir la posibilidad de irritación esofágica, la dosis se debe ingerir con un vaso grande de agua (aproximadamente 200 ml), y luego de levantarse del reposo nocturno. El paciente no debe acostarse durante los próximos 30 minutos luego de ingerir la dosis, y es conveniente que cuando lo haga haya ingerido el primer alimento del día. El comprimido no debe masticarse ni disolverse en la boca. Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si sus requerimientos diarios no fueran satisfechos con la dieta. No es necesario un ajuste de la dosis en ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Debido a la ausencia de experiencia clínica actual, no se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) (Ver PRECAUCIONES).

**CONTRAINDICACIONES**

Anormalidades esofágicas en las que por diversas razones se vea comprometido o retrasado el vaciamiento del mismo, ej.: acalasia, estrechez esofágica, megaesófago.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
FARMACEUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
GERENTE GENERAL  
Apoderado



Miembro del Grupo Tava

Incapacidad del paciente para permanecer de pie o sentado durante por lo menos 30 minutos.

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Hipocalcemia.

## ADVERTENCIAS

Al igual que el resto de los bifosfonatos, Alendronato puede causar irritación de la mucosa del tracto digestivo superior. Lesiones esofágicas tales como esofagitis, úlceras o erosiones, se han descrito durante el tratamiento con Alendronato; algunos de los casos requirieron internación por su severidad. Los médicos deben permanecer atentos a la aparición de síntomas como disfagia, odinofagia o dolor retroesternal, debiendo suspender el tratamiento ante la posibilidad cierta de lesión esofágica. El riesgo de sufrir este tipo de lesiones se vio incrementado en pacientes que permanecieron acostados después de tomar la droga o en aquéllos que la ingirieron con una cantidad insuficiente de agua (menos de 200 ml), o en los que continuaron tomando Alendronato a pesar de la presencia de síntomas sugestivos de irritación esofágica.

Debido al efecto irritante de Alendronato sobre la mucosa gastrointestinal, debe observarse precaución con la administración de esta droga a pacientes afectados por patologías esofágicas, gastritis, duodenitis o úlcera gastroduodenal.

Las fracturas atípicas subtrocantéreas del fémur son las fracturas que se producen en el hueso, justo debajo de la articulación de la cadera. Las fracturas diafisarias del fémur que se producen en la parte larga del hueso, son muy poco frecuentes y parecen representar menos del 1% de todas las fracturas de cadera y el fémur en general. Aunque no está claro si los bisfosfonatos son la causa, las fracturas de fémur inusuales se han producido predominantemente en pacientes que toman bifosfonatos.

## PRECAUCIONES

Debido a la ausencia de experiencia clínica actual, no se recomienda la administración de Alendronato a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 35 ml/min).

Antes de iniciar el tratamiento con Alendronato se debe corregir cualquier trastorno del metabolismo mineral óseo, especialmente la hipocalcemia y el déficit de vitamina D. Presumiblemente debido al aumento del contenido mineral óseo durante el tratamiento con Alendronato, pueden producirse pequeñas modificaciones de los niveles de calcemia y fosfatemia que no requieren conductas terapéuticas específicas.

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. 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 (por ejemplo quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), pobre higiene bucal, y trastornos co-mórbidos (por ejemplo enfermedad de los dientes y/o periodontales pre-existentes, anemia, coagulopatías, infección). 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 (por ejemplo 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
GERENTE GENERAL  
Apoderado

bisfosfonatos, considerando la evaluación del riesgo/beneficio individual en cada paciente.

Fracturas atípicas subtrocantéreas del fémur y fracturas diafisarias (ver ADVERTENCIAS).

**Interacciones:** Los suplementos de calcio, los antiácidos, el sucralfato, secuestradores de ácidos biliares, suplementos de hierro, el magnesio o aluminio, y las vitaminas con agregados de minerales, pueden interferir con la absorción del Alendronato; por lo tanto se recomienda no ingerir ningún medicamento hasta pasada por lo menos media hora de la toma del mismo. La coadministración de aspirina puede incrementar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales. No se conocen otras interacciones de significancia clínica. Un reducido grupo de pacientes tratados concomitantemente con Alendronato y estrógenos, fue evaluado en estudios clínicos y ninguna reacción adversa se pudo atribuir al uso conjunto de ambas drogas.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** En estudios con animales, con dosis entre 0,5 y 4 veces superiores a las dosis habituales en humanos, se observaron incrementos significativos en la frecuencia de adenomas parafoliculares de tiroides y de adenomas de las glándulas retroorbitarias del ratón (no presentes en el humano). Alendronato no demostró tener efectos genotóxicos in vitro. Alendronato no tiene efectos sobre la fertilidad en animales.

**Embarazo:** Por no existir estudios con Alendronato en mujeres gestantes, la indicación de dicha droga durante el embarazo debe llevarse a cabo sólo si los potenciales beneficios de su uso superan los riesgos para la madre y el feto.

**Lactancia:** Alendronato no ha sido estudiado en mujeres durante la lactancia por lo que no se recomienda su uso en estas situaciones.

**Uso en pediatría:** La seguridad y efectividad de Alendronato en la población pediátrica no ha sido establecida.

**Uso en ancianos:** No se observaron diferencias en la seguridad y efectividad de Alendronato entre la población añosa y los sujetos menores de 65 años.

**Uso en insuficiencia renal:** Debido a la falta de experiencia clínica actual, no se recomienda el uso de Alendronato en pacientes con un clearance de creatinina menor a 35 ml/min.

## EFFECTOS ADVERSOS

En estudios clínicos realizados con Alendronato las reacciones adversas fueron generalmente leves y no requirieron la suspensión del tratamiento.

### Reacciones adversas en el tratamiento de prevención de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas:

La inocuidad de Alendronato 5 mg/día en mujeres posmenopáusicas de 40-60 años de edad fue evaluada en tres estudios doble ciego con control placebo incluyendo más de 1.400 pacientes randomizados para recibir Alendronato durante dos o tres años. En estos estudios los perfiles de inocuidad de Alendronato 5 mg/día y placebo fueron similares. La discontinuación del tratamiento por alguna experiencia clínica adversa se produjo en el 7,5% de los 642 pacientes tratados con Alendronato 5 mg/día y 5,7% de 648 pacientes tratados con placebo. En un estudio de un año, doble ciego, multicéntrico los perfiles de inocuidad general y tolerabilidad de Alendronato 35 mg y Alendronato 5 mg fueron similares.

Las experiencias adversas de estos estudios consideradas por los investigadores como posibles, probables o definitivamente, relacionadas con la

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
GERENTE GENERAL  
Apoderado

droga en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Alendronato 35 mg por semana, Alendronato 5 mg/día o placebo se presentan en la siguiente tabla.

Estudios de prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Experiencias adversas consideradas posibles, probables, o definitivamente relacionadas con la droga por los investigadores y reportados en $\geq 1\%$ de pacientes				
	Estudios de Dos/Tres Años		Estudio de Un Año	
	Alendronato 5mg/día % (n=642)	Placebo % (n= 648)	Alendronato 5mg/día % (n=361)	Alendronato semanal 35 mg % (n=362)
<b>Gastrointestinal</b>				
Dispepsia	1,9	1,4	2,2	1,7
Dolor abdominal	1,7	3,4	4,2	2,2
Reflujo	1,4	2,5	4,2	4,7
Náuseas	1,4	1,4	2,5	1,4
Diarrea	1,1	1,7	1,1	0,6
Constipación	0,9	0,5	1,7	0,3
Distensión abdominal	0,2	0,3	1,4	1,1
<b>Musculo-esquelético</b>				
Dolor Musculo-esquelético (hueso, músculo, articulación)	0,8	0,9	1,9	2,2

### SOBREDOSIFICACION

No existe información específica acerca del tratamiento de la intoxicación por Alendronato, hipocalcemia, hipofosfatemia y efectos adversos gastrointestinales como acidez, esofagitis, gastritis o úlcera pueden observarse como resultado de una sobredosis oral. Puede administrarse leche o antiácidos con el objetivo de unirse al Alendronato en el tubo digestivo. No debe estimularse el vómito ya que el mismo puede provocar irritación esofágica, y se debe indicar al paciente que permanezca en posición erecta. La diálisis no ha demostrado ser beneficiosa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 4, 8, 16, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

### MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original protegido de la luz a temperatura no mayor a 30°C.

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA B. COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 GERENTE GENERAL  
 Apoderado

**IVAX**

22

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 44.037  
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad  
Autónoma de Buenos Aires  
Directora Técnica Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL  
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

FECHA DE LA ULTIMA REVISION: .....



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
GERENTE GENERAL  
Apoderado

**TEVA**  
Miembro del Grupo Teva