



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

DISPOSICIÓN Nº **1878**

BUENOS AIRES, **16 MAR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010531-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN Nº 1 8 7 8

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 1878

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARENDAL D y nombre/s genérico/s ACIDO ALENDRONICO + COLECALCIFEROL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por IVAX ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N° 1878

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010531-10-9

DISPOSICIÓN N°: **1878**

M. Sings

[Handwritten mark]



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1878

Nombre comercial: ARENDAL D.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ALENDRONICO + COLECALCIFEROL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTOS DUMONT 4733/35, CIUDAD AUTONOMA DE
BUENOS AIRES (MICROFAR SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ARENDAL D.

Clasificación ATC: M05BB03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS PARA PREVENIR FRACTURAS, INCLUIDAS LAS
FRACTURAS DE CADERA Y COLUMNA (FRACTURAS POR COMPRESION
VERTEBRAL) Y PARA AYUDAR A GARANTIZAR UN ADECUADO APORTE DE
VITAMINA D. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN HOMBRES PARA

M
H



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

1878

PREVENIR FRACTURAS Y AYUDAR A GARANTIZAR UN ADECUADO APOORTE DE VITAMINA D.

Concentración/es: 70.0 MG de ACIDO ALENDRONICO (COMO SAL SODICA TRIHIDRATO), 5600 UI de VITAMINA D (COLECALCIFEROL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ALENDRONICO (COMO SAL SODICA TRIHIDRATO) 70.0 MG, VITAMINA D (COLECALCIFEROL) 5600 UI.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 5.25 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.75 MG, CELLACTOSE 80 191.76 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: BLISTER CONTENIENDO 4, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CONTENIENDO 4, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15 °C. HASTA: 30 °C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1878**



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1878**

M. S. S.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010531-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1878**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARENDAL D.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ALENDRONICO + COLECALCIFEROL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTOS DUMONT 4733/35, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (MICROFAR SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ARENDAL D.

Clasificación ATC: M05BB03.



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

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS PARA PREVENIR FRACTURAS, INCLUIDAS LAS FRACTURAS DE CADERA Y COLUMNA (FRACTURAS POR COMPRESION VERTEBRAL) Y PARA AYUDAR A GARANTIZAR UN ADECUADO APOORTE DE VITAMINA D. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN HOMBRES PARA PREVENIR FRACTURAS Y AYUDAR A GARANTIZAR UN ADECUADO APOORTE DE VITAMINA D.

Concentración/es: 70.0 MG de ACIDO ALENDRONICO (COMO SAL SODICA TRIHIDRATO), 5600 UI de VITAMINA D (COLECALCIFEROL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ALENDRONICO (COMO SAL SODICA TRIHIDRATO) 70.0 MG, VITAMINA D (COLECALCIFEROL) 5600 UI.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 5.25 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.75 MG, CELLACTOSE 80 191.76 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: BLISTER CONTENIENDO 4, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CONTENIENDO 4, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

7



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

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15 °C. HASTA: 30 °C;
PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° **56176**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 MAR 2011** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1878**

↓

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 4 comprimidos

**ARENDA D
ÁCIDO ALEDRÓNICO
COLECALCIFEROL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA****FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Ceilactose 80 (**)	191,76	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

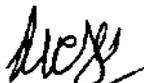
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX**DUPLICADO****1878**

227

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 4 comprimidos

**ARENDA D
ÁCIDO ALENDRÓNICO
COLECALCIFEROL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA****FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Cellactose 80 (**)	191,76	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX**TRIPLEADO****1878**

228

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 4 comprimidos

**ARENDA D
 ÁCIDO ALENDRÓNICO
 COLECALCIFEROL
 Comprimidos
 VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Cellactose 80 (**)	191,76	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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



IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 GERENTE GENERAL
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos (*)

**ARENDA D
ÁCIDO ALENDRÓNICO
COLECALCIFEROL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA****FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Cellactose 80 (**)	191,76	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 20%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos.-



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



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

230

DUPLICADO

1878

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos (*)

**ARENDA D
ÁCIDO ALENDRÓNICO
COLECALCIFEROL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Cellactose 80 (**)	191,78	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 21% Lactosa 75%

Posolog(a): Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos.-

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX**TRIPPLICADO 1878****PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA**

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos (*)

**ARENDA D
ÁCIDO ALENDRÓNICO
COLECALCIFEROL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ácido alendronico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00	mg
Colecalciferol (como vitamina D)*	5600	UI
Cellactose 80 (**)	161,76	mg
Dioxido de silicio coloidal	1,75	mg
Croscarmelosa sódica	5,25	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

(**) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos.-


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


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 GERENTE GENERAL
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

**PROYECTO DE PROSPECTO**

"ARENDA D"
ACIDO ALENDRÓNICO / COLECALCIFEROL
 Comprimidos

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ácido alendrónico (como Alendronato sódico trihidrato)	70,00 mg
Colecalciferol (como vitamina D) (*)	5600 UI
Cellactose 60	191,76 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,75 mg
Croscarmelosa sódica	5,25 mg
Estearato de magnesio	3,50 mg

(*) Equivale a 140 µg de colecalciferol

ACCION TERAPEUTICA:**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 hidroxilapatita ósea.

Colecalciferol

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

INDICACIONES:

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

- Tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas y ayudar a garantizar un adecuado aporte de vitamina D.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:**Acción farmacológica:**

Alendronato sódico: Estudios en animales han indicado el siguiente mecanismo de acción para el 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 necesaria la continuidad del tratamiento para provocar la unión de Alendronato a las nuevas zonas de resorción. Estudios histomorfométricos demostraron que Alendronato provoca una disminución del recambio óseo, esto es en las zonas donde el hueso es remodelado. De esta manera la formación de hueso supera a la resorción, con la consiguiente ganancia de masa ósea.

Colecalciferol: La vitamina D es esencial para promover la absorción y utilización de calcio y fósforo así como también la normal calcificación ósea. Junto con la hormona paratiroidea y la calcitonina regulan el calcio sérico. Se encarga de promover la absorción de calcio y fósforo a nivel del intestino delgado y la movilización de los mismos desde el hueso. Se cree que el calcitriol actúa al unirse a un receptor específico que se encuentra ubicado en el citoplasma de las células del intestino delgado siendo incorporadas en el núcleo; culminando en un aumento de la absorción de calcio por el intestino. De la misma manera, el calcitriol regula la transferencia de calcio desde el hueso y estimula su reabsorción en el túbulo contorneado distal.



Farmacocinética:

Alendronato sódico: 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 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 ¹⁴C, 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.

Colecalciferol: La absorción de vitamina D se produce a nivel del intestino delgado. Se une a alfa globulinas específicas, luego se deposita en el hígado y en otros tejidos lipídicos. La exposición de la piel a rayos ultravioletas resulta de la formación de colecalciferol o vitamina D3 luego de sufrir biotransformación hepática es transformada a 25 hidroxicolecalciferol para ser finalmente convertida en calcitriol a nivel renal. La vida media es de 3 - 6 horas para el calcitriol, y de 19 - 48 horas para el ergocalciferol. La vía de eliminación es renal y biliar.

POSOLOGIA / MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez a la semana. Es aconsejable fijar un día de la semana que resulte conveniente para la toma del comprimido, por ejemplo un día de fin de semana. En caso que el paciente olvide ingerir la dosis semanal el día fijado, debe efectuarse la toma inmediatamente al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día, luego se debe continuar con la posología habitual el mismo día que originariamente se había designado.

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 para facilitar su tránsito al estómago, y reducir de ese modo el potencial de irritación esofágica. El comprimido no debe masticarse ni disolverse en la boca.

La falta de cumplimiento de estas instrucciones puede incrementar el riesgo de eventos adversos a nivel esofágico (Ver ADVERTENCIAS).

El médico debe considerar la ingesta de vitamina D proveniente de los suplementos dietarios y vitamínicos.

Este medicamento intenta proporcionar vitamina D para una semana que alcance las 400 y 800 UI diarios, 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). Este medicamento no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal más severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) debido a la falta de experiencia.

CONTRAINDICACIONES:

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

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

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Hipocalcemia.



Colecalciferol: Hipercalcemia. Hipervitaminosis D. Hiperfosfatemia. Osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Aterosclerosis. Alteraciones cardíacas. Hipersensibilidad.

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 aquellos 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 bisfosfonatos.

Las fracturas por estrés de la diáfisis femoral proximal han sido reportados en pacientes tratados a largo plazo con Alendronato (el tiempo hasta la aparición en la mayoría de los casos, osciló entre 18 meses a 10 años). Las fracturas ocurren después de un traumatismo mínimo o no, y algunos pacientes experimentaron a menudo dolor en el muslo, asociadas con las características de imagen de las fracturas por estrés, semanas o meses antes de presentar una fractura completa del fémur. Las fracturas fueron a menudo bilaterales, por lo que el fémur contralateral debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos, que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se informó mala cicatrización de estas fracturas. Se recomienda la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con fracturas de estrés basado en una evaluación de riesgos y beneficios de manera individual.

PRECAUCIONES:

Alendronato sódico: 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 (ver REACCIONES ADVERSAS - Experiencia Post-comercialización).

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 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. 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 estos síntomas cuando continuaron nuevamente con la misma droga u otros bisfosfonatos.

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

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 hipercalciuria. 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.

Interacciones:

Alendronato sódico

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 de 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. Lo que sí se observó en el uso concomitante de terapias de reemplazo hormonal (HRT) (estrógeno + progestina) y Alendronato sódico en dos estudios clínicos de un año y dos años de duración en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas fue 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.

No se realizaron estudios de interacción específicos. Alendronato 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

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

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.

Conducción y uso de máquinas

Se han comunicado efectos adversos con Alendronato/Colecalciferol que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Las respuestas individuales pueden variar.

Embarazo: Por no existir estudios con Alendronato en mujeres gestantes, dicha droga no debe administrarse durante el embarazo por los riesgos para la madre y el feto.

Lactancia: Alendronato no ha sido estudiado en mujeres durante la lactancia por lo que no debe administrarse durante la lactancia.

Uso en pediatría: La seguridad y efectividad de Alendronato en la población pediátrica no ha sido establecida. Por lo tanto, no debe administrarse en pacientes pediátricos.

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.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Reacciones adversas en mujeres postmenopáusicas tratadas por osteoporosis:

En estudios realizados en mujeres postmenopáusicas el tratamiento debió ser suspendido por reacciones adversas en el 4,1% de las pacientes que recibían Alendronato y en el 6% de aquellas que recibían placebo. Los efectos adversos gastrointestinales, y especialmente los episodios de dolor abdominal, fueron los más frecuentemente reportados con el uso de Alendronato.



Los efectos adversos observados con una frecuencia igual o mayor al 1% fueron:
Gastrointestinales: *Ocasionalmente:* dolor abdominal, náuseas, dispepsia, constipación, diarrea, flatulencia, regurgitación ácida, úlcera esofágica, vómitos, disfagia y distensión abdominal. *Raramente:* Gastritis.

Musculoesqueléticos: *Ocasionalmente:* Dolor musculoesquelético.

Sistema Nervioso: *Ocasionalmente:* Cefalea.

Organos de los sentidos: *Raramente:* Trastornos del gusto.

Otros: *Raramente:* Rash y eritema.

Hallazgos en pruebas de laboratorio: se observó una disminución asintomática, leve y transitoria del calcio y fósforo séricos del orden de un 18% y 10 % respectivamente en los pacientes tratados con Alendronato, y de un 12% y 3% respectivamente en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la incidencia de una disminución del calcio sérico < a 8.0 mg/dl y del fósforo sérico ≤ a 2.0 mg/dl, fue similar con alendronato y con placebo.

El perfil de seguridad y tolerabilidad del Alendronato 70 mg una vez a la semana y Alendronato 10 mg diarios ha sido mostrado ser similar. En un estudio realizado durante un año, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en 1% o más de los pacientes de cada grupo de tratamiento: dolor abdominal (Alendronato 70 mg una vez a la semana, 3.7%; Alendronato 10 mg diarios, 3.0%); dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación) (2.9%, 3.2%); dispepsia (2.7%, 2.2%); regurgitación ácida (1.9%, 2.4%); náusea (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.

El perfil de seguridad de Alendronato resultó generalmente similar al observado en mujeres postmenopáusicas.

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 Alendronato 10 mg/día.

Experiencia post-comercialización

En el uso de post-comercialización 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 ADVERTENCIAS y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION). 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 por estrés de la diáfisis femoral.

Sistema Nervioso: obnubilación, vértigo.

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

Organo de los sentidos: raramente uveítis, esclerítis o episclerítis.

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.

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.

IVAX

1878



Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel (011) 4962-6666/2247
-Hospital A. Posadas - Tel (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro de Grupo Teva