



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **3403**

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012229-13-5 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 prospectos para el producto FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO SÓDICO - COLECALCIFEROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 70 mg - 2.800 UI; 70 mg - 5.600 UI, aprobada por Certificado N° 52.632.

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

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



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

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

**DISPOSICIÓN N° 3403**

Que a fojas 230 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO SÓDICO - COLECALCIFEROL, forma farmacéutica y concentración: 6 COMPRIMIDOS, 70 mg - 2.800 UI; 70 mg - 5.600 UI, 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 170 a 229.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6666/05 los prospectos autorizados por las fojas 170 a 189, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente. C



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

## DISPOSICIÓN N° 3 4 0 3

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; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012229-13-5

DISPOSICIÓN N° **3 4 0 3**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

9

9078



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3403** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 SÓDICO - COLECALCIFEROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 70 mg - 2.800 UI; 70 mg - 5.600 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6666/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008649-05-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4615/11.-	Prospectos de fs. 170 a 229, corresponde desglosar de fs. 170 a 189.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Certificado de Autorización N° 52.632 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días <sup>27 MAY 2014</sup> ~~...~~, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012229-13-5

DISPOSICIÓN N° **3403**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORS

**FOSAMAX® PLUS**  
**70 mg / 2800 UI y 70 mg / 5600 UI**  
**(ALENDRONATO SODICO/COLECALCIFEROL, MSD)**  
**Comprimidos**

INDUSTRIA ESPAÑOLA  
BAJO RECETA

VENTA

**FORMULA**

Cada comprimido contiene:

Alendronato (como Alendronato Sódico)	70,00 mg	70,00 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 D<sub>3</sub>).

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.

Colecalciferol:

El colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) es un secosterol, precursor natural de la hormona reguladora del calcio, calcitriol (1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>).

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**Jose Nerone**  
**Aprobado**

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
Firma: Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



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 [<sup>3</sup>H] 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 [<sup>3</sup>H] 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 D<sub>3</sub> se produce en la piel por conversión fotoquímica del 7-dehidrocolesterol a la previtamina D<sub>3</sub> por luz ultravioleta. Esto es seguido por isomerización no enzimática a vitamina D<sub>3</sub>.

En ausencia de exposición solar adecuada, la vitamina D<sub>3</sub> es un nutriente alimenticio esencial.

La vitamina D<sub>3</sub> en la piel y la proveniente de la dieta (absorbida por los quilomicrones) se convierte en 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el hígado. La conversión a la hormona activa movilizadora de calcio, 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) en el riñón es estimulada tanto por la hormona paratiroidea como por la hipofosfatemia. La principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> 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.

## **FARMACOCINETICA**

### Absorción

#### Alendronato Sódico:

En relación con una dosis de referencia intravenosa (IV), la biodisponibilidad oral promedio del alendronato en mujeres fue 0.64% para dosis de entre 5 a 70 mg administradas luego de un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estandarizado.

La biodisponibilidad oral de un comprimido de 10 mg en hombres (0.59%) fue similar a la de las mujeres, cuando se administró el comprimido después de un ayuno nocturno y 2 horas antes del desayuno.

El alendronato en los comprimidos de FOSAMAX PLUS (70 mg / 2800 UI), FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 UI) y FOSAMAX 70 mg es bioequivalente.

Se realizó un estudio en 49 mujeres postmenopáusicas, examinando el efecto del tiempo de una comida sobre la biodisponibilidad del alendronato. La biodisponibilidad disminuyó (aproximadamente un 40%) administrando 10 mg de alendronato una o media hora antes de un desayuno estandarizado, comparado a la administración 2 horas antes de comer. En estudios de osteoporosis y enfermedad de Paget, FOSAMAX fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Nerone  
 Apoderado

2  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentur  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

hoo

La biodisponibilidad resulto insignificante ante la administración de alendronato con o hasta dos horas después de un desayuno estandarizado. Administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

Colecalciferol:

Tras la administración de FOSAMAX PLUS (70 mg/2.800 UI) después de un ayuno nocturno y dos horas antes de una comida estándar, área bajo la curva promedio suero-concentración-tiempo (AUC<sub>0-120 horas</sub>) para la vitamina D<sub>3</sub> (ajustando los niveles endógenos de la vitamina D<sub>3</sub>) fue 120.7 ng-hr/ml. La concentración sérica máxima promedio (C<sub>max</sub>) de vitamina D<sub>3</sub> fue de 4 ng / ml, y el tiempo medio para alcanzarla (T<sub>máx</sub>) fue de 10.6 horas. Tras la administración de FOSAMAX PLUS (70 mg/5.600 UI) después de un ayuno nocturno y dos horas antes de una comida, el área bajo la curva suero-concentración-tiempo (AUC<sub>0-80 horas</sub>) para la vitamina D<sub>3</sub> (ajustando los niveles endógenos de vitamina D<sub>3</sub>) fue 355.6 ng-h/ml. La concentración sérica máxima media (C<sub>max</sub>) de vitamina D<sub>3</sub> fue 10.8 ng / ml y el tiempo para alcanzarla (T<sub>máx</sub>) fue de 9.2 horas.

La biodisponibilidad de la vitamina D<sub>3</sub> en FOSAMAX PLUS (70 mg/2.800 UI) y FOSAMAX PLUS (70 mg/5.600 UI) es similar a una dosis igual de la vitamina D<sub>3</sub> administrada sola.

Distribución

Alendronato Sódico:

Estudios en ratas muestran que el alendronato se distribuye transitoriamente en tejidos blandos luego de una administración intravenosa de 1mg/Kg pero es rápidamente redistribuido al hueso o excretado en orina. El volumen de distribución aproximado en el estado estacionario, exclusivamente en hueso, es de al menos 28 L en humanos.

Las concentraciones de la droga en plasma luego de una dosis terapéutica oral son demasiadas bajas para ser detectadas analíticamente (menos de 5 ng/ml). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 78%.

Colecalciferol:

Luego de la absorción, la vitamina D<sub>3</sub> entra a circulación como parte de los quilomicrones. Es rápidamente distribuida mayoritariamente al hígado donde sufre metabolismo a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, la principal forma de almacenamiento. Cantidades menores son distribuidas a músculo y tejido adiposo y almacenadas como vitamina D<sub>3</sub> para su posterior liberación a circulación.

La vitamina D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> es rápidamente metabolizada por hidroxilación en hígado a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, y consecuentemente metabolizada en riñón a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, representando la forma biológicamente activa.

Otras hidroxilaciones ocurren previamente a la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D<sub>3</sub> sufre glucuronidación previo a la eliminación.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**Jose Nerone**  
Apedarede

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

1003



## Eliminación

### Alendronato Sódico:

Luego de una dosis intravenosa única de [<sup>14</sup>C] 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub>.

### 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.

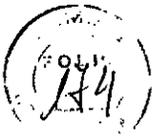
#### Colecalciferol:

La Vitamina D<sub>3</sub> puede no ser absorbida adecuadamente en pacientes con mala absorción debido a una incorrecta producción de bilis.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**Jose Nerone**  
Apoderado

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

1008



## FARMACODINAMIA

### Alendronato sódico:

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxapatita 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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
*Jose Nerone*  
Apoderado

*Sebastian Darío Goldentú*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC 5  
Farm. Sebastián Darío Goldentú  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

145

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 una adecuado aporte de vitamina D.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**José Néron**  
**Aboderado**

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

100A



### **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.

La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada. Todos los pacientes que se encuentren en tratamiento con bifosfonatos, podrían tener la necesidad de continuar la terapia, la que será reevaluada periódicamente.

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Nerone  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT. 7  
Farm. Sebastián Darío Goldenti  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

7003

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 pirois nueva o que este empeorando).

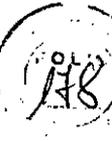
Se han reportado raramente con bisfosfonatos de administración oral, casos de osteonecrosis localizada de mandíbula (ONJ), generalmente asociada a extracciones dentarias y/o infección local con lenta recuperación (ver REACCIONES ADVERSAS – Experiencia Postcomercialización). La mayoría de los casos en 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 prodromico 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 bilatera



les, 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>.

#### 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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Nerohe**  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 9  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

1708

## **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

### Alendronato 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 osteoporóticas 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:

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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Néron**  
Aprobador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 10  
Farm. Sebastián Darío Goldentú  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

1009

180

*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.

*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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
*Jose Nerone*  
Apoderado

*[Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

*[Handwritten mark]*

*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 D<sub>3</sub> 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 uveítis, 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 ≤ 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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Nerone**  
**Apoderado**

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



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 D<sub>3</sub> 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 blíster original hasta el momento de administración

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

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

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.  
Cazadores de Coquimbo 2857 4to Piso- Munro – Vicente López – Buenos Aires

---

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

---

Última revisión ANMAT:..... Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

*h02*  
**José Néron**  
**Boticario**

WPC-MK0217A-T-052013

**MERCK SHARP & DOHME ARG IN:**  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436


**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE FOSAMAX® PLUS**

Por favor lea este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar el medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. No se lo dé nunca a otra persona.

**¿Cómo debo tomar FOSAMAX PLUS una vez por semana?**

Las que siguen son cosas importantes que debe hacer para asegurarse de obtener beneficio de FOSAMAX PLUS:

1. Elija el día de la semana que más se ajuste a su programa. Cada semana tome un comprimido de FOSAMAX PLUS el día que seleccionó.
2. Luego de levantarse a la mañana y antes de consumir su primera comida, bebida, u otra medicación, trague su comprimido de FOSAMAX PLUS con un vaso lleno (6 a 8 onzas o 180 a 240 ml) de agua común únicamente.



No tome FOSAMAX PLUS con:

- Agua mineral
- Café o té
- Jugos

**No mastique ni chupe el comprimido de FOSAMAX PLUS.**

3. Luego de tragar el comprimido de FOSAMAX PLUS no se acueste. Permanezca completamente derecho (sentado, parado, o caminando) al menos durante 30 minutos y no se acueste luego de la primera comida del día.
4. **No tome FOSAMAX PLUS a la hora de ir a dormir, ni antes de levantarse a la mañana.** Las acciones arriba citadas ayudarán al comprimido de FOSAMAX PLUS a llegar a su estómago rápidamente, y le ayudarán a reducir la posibilidad de irritación del esófago (el tubo que conecta la boca con el estómago).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Néron  
 Apoderado

14  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

7/07

2403  
184

5. **Luego de tragar el comprimido de FOSAMAX PLUS, espere al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida, bebida, u otra medicación del día**, incluidos antiácidos, suplementos de calcio, y vitaminas. FOSAMAX PLUS es efectivo únicamente si se lo toma con el estómago vacío.
6. **Si desarrolla dificultades o dolor al tragar, dolor de pecho, o un episodio de acidez nuevo o el empeoramiento de uno existente, deje de tomar FOSAMAX PLUS, y llame a su médico.**
7. Si omite una dosis, simplemente tome un comprimido de FOSAMAX PLUS la mañana posterior a acordarse. *No tome dos comprimidos el mismo día.* Vuelva a tomar un comprimido una vez por semana el día seleccionado, tal como se programó originalmente.
8. Es importante que tome FOSAMAX PLUS por tanto tiempo como su médico le recetó. Dado que no se sabe por cuánto tiempo debe tomar FOSAMAX PLUS, debe conversar con su médico sobre la necesidad de seguir el tratamiento con esta medicación periódicamente, a fin de determinar si FOSAMAX PLUS sigue siendo apropiado para Usted.

### ¿Qué es FOSAMAX PLUS?

FOSAMAX PLUS (alendronato sódico/ colecalciferol) es un comprimido que contiene los ingredientes activos:

- 70 mg de alendronato, y 70 µg de colecalciferol (2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub>),  
ó
- 70 mg de alendronato y 140 µg de colecalciferol (5.600 UI de vitamina D<sub>3</sub>).

FOSAMAX PLUS proporciona valores de vitamina D para una semana.

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

El alendronato presente en FOSAMAX PLUS es un miembro de una clase de medicaciones no hormonales denominadas bifosfonatos. FOSAMAX PLUS ayuda a reconstruir el hueso y hace que el hueso sea menos proclive a fracturarse. La vitamina D es un nutriente esencial, requerido para la absorción del calcio y la salud ósea.

### ¿Por qué mi médico me recetó FOSAMAX PLUS?

Su médico le recetó FOSAMAX PLUS para tratar su osteoporosis y ayudarle a asegurar que obtiene suficiente vitamina D. Ello le ayudará a evitar que sufra fracturas.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.  
**José Nerone**  
Apoderado

MOR

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldentu.  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**¿Cómo se mantiene el hueso normal?**

El hueso sufre un proceso normal de reconstrucción que ocurre en forma continua en todo el esqueleto. Primeramente, se elimina (reabsorbe) el hueso viejo, luego se forma hueso nuevo. Dicho proceso equilibrado de reabsorción y formación de hueso mantiene a su esqueleto sano y fuerte.

**¿Qué es la osteoporosis y por qué se debe tratar?**

La osteoporosis es el adelgazamiento y debilitamiento de los huesos. Es común en las mujeres post-menopausia, y se puede producir también en los hombres. La osteoporosis a menudo se produce en mujeres varios años después de la menopausia, la cual tiene lugar cuando los ovarios dejan de producir la hormona femenina estrógeno, o cuando se los extirpa (lo cual puede ocurrir, por ejemplo, cuando se realiza una histerectomía). Cuanto más temprano llegue una mujer a la menopausia, mayor será el riesgo de que sufra osteoporosis. La osteoporosis también puede producirse en hombres por diversas causas, incluso por envejecimiento y/o por un nivel bajo de la hormona masculina, testosterona. En todas las instancias el hueso se reabsorbe más rápido de lo que se forma, de esta manera se produce pérdida ósea, y los huesos se tornan más débiles. Por lo tanto, el mantenimiento de la masa ósea y la prevención de mayor pérdida ósea son importantes para mantener sano a su esqueleto. En etapas tempranas, la osteoporosis generalmente no provoca síntomas. Si no se la trata, sin embargo, el resultado puede ser que sufra fracturas (rotura de huesos). Si bien las fracturas generalmente causan dolor, la fractura de los huesos de la columna puede no notarse hasta que causa pérdida de altura. Las fracturas pueden producirse durante actividades normales de todos los días, como ser levantar un peso, o a causa de una lesión menor que comúnmente no produciría la fractura de un hueso normal. Las fracturas generalmente se producen en cadera, columna o muñeca, y pueden causar no solo dolor, sino también una deformidad y discapacidad considerable (como ser una postura encorvada debido a la curvatura de la columna, y pérdida de la movilidad).



**¿Qué debo saber acerca de la vitamina D?**

La vitamina D es un nutriente esencial, requerido para la absorción de calcio y para tener huesos sanos. La fuente principal es mediante exposición a la luz solar en verano, lo cual produce vitamina D en nuestra piel. La ropa o las pantallas solares pueden impedir que pase suficiente luz solar. Además, a medida que las personas envejecen, la piel cada vez puede producir menos vitamina D. Las fuentes naturales de vitamina D en los alimentos son muy pocas.

Muy poca vitamina D provoca una absorción inadecuada de calcio y un nivel de fosfato bajo, minerales que producen huesos fuertes. Aún cuando Usted consuma una dieta rica en calcio o tome un suplemento de calcio, su organismo no puede absorber debidamente el calcio, salvo que Usted tenga suficiente vitamina D. Si hay muy poca vitamina D se puede producir pérdida ósea y osteoporosis, y una deficiencia severa de vitamina D puede causar debilidad muscular, lo cual es probable que provoque caídas, y

Ma

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**Jose Nerone**  
Apoderado

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
Farró, Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

3403  
OL  
186

un mayor riesgo de sufrir fracturas.

**¿Cómo se puede tratar la osteoporosis?**

Su médico le recetó FOSAMAX PLUS para el tratamiento de la osteoporosis y como ayuda para asegurar que obtenga suficiente vitamina D. FOSAMAX PLUS no solo impide la pérdida ósea, sino que en realidad ayuda a la reconstrucción del hueso que se puede haber perdido, y produce hueso con menores probabilidades de fracturas. Por ende, FOSAMAX PLUS revierte la progresión de la osteoporosis.

Además, su médico puede recomendarle uno o más de los siguientes cambios en su estilo de vida:

*Dejar de fumar:* Parece ser que el tabaquismo aumenta la velocidad a la cual se pierde hueso y, por lo tanto, es probable que incremente su riesgo de sufrir fracturas.



*Hacer ejercicio:* Tal como sucede con los músculos, los huesos necesitan del ejercicio para permanecer fuertes y sanos.

Consulte a su médico antes de comenzar cualquier programa de ejercicios.



*Consumir una dieta balanceada:* Su médico le puede aconsejar ya sea que modifique su dieta o que tome algún suplemento dietario



**¿Por qué es importante continuar tomando FOSAMAX PLUS?**

Es importante tomar FOSAMAX PLUS durante un largo plazo para continuar impidiendo la pérdida ósea, para ayudar a reconstruir el hueso que se pueda haber perdido, y para ayudar a asegurar que obtenga suficiente vitamina D. Es importante, por lo tanto, seguir las instrucciones de su médico para tomar FOSAMAX PLUS sin omitir dosis ni variar el programa de tratamiento recetado.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Nekone**  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Fabr. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

1002

**¿Qué debo saber antes de tomar FOSAMAX PLUS?**

**¿Quién no debe tomar FOSAMAX PLUS?**

No tome FOSAMAX PLUS si:

- Sufre de ciertos trastornos del esófago (el órgano que conecta la boca con el estómago).
- Si no puede mantener la posición derecha de su cuerpo, parado o sentado durante 30 minutos como mínimo.
- Es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
- Su médico le dijo que actualmente tiene bajo nivel de calcio en sangre.

**¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar FOSAMAX PLUS?**

Informe a su médico sobre cualquier problema médico o dentario que tenga o haya tenido, incluso una enfermedad renal conocida, acerca de cualquier tipo de alergia y si usted ha sido fumador. Si usted a tenido problemas digestivos o de deglución, discuta toda la información anterior con su médico antes de tomar FOSAMAX PLUS.

**Uso en el embarazo y la lactancia**

No tome FOSAMAX PLUS si está embarazada o amamanta.

**Uso en niños**

FOSAMAX PLUS no está indicado para niños y no debe administrarse a población pediátrica.

**Uso en pacientes de edad avanzada**

FOSAMAX PLUS actúa igualmente bien y resulta igualmente bien tolerado en pacientes mayores y menores de 65 años.

**¿Puedo tomar FOSAMAX PLUS con otros medicamentos?**

Siempre debe informar a su médico sobre todos los medicamentos que tome o programe tomar, inclusive los de venta libre

**¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo FOSAMAX PLUS?**

Se informaron efectos adversos con FOSAMAX PLUS que pueden afectar su capacidad para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a FOSAMAX PLUS pueden variar. (Consulte **¿Qué efectos adversos puede tener FOSAMAX PLUS?**).

**¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?**

Si toma demasiados comprimidos, beba un vaso lleno de leche y tome contacto con su médico de inmediato. No induzca el vómito, ni se acueste.

**¿Qué efectos adversos puede tener FOSAMAX PLUS?**

La mayoría de los pacientes no sufren efectos adversos con FOSAMAX PLUS. Sin embargo, tal como sucede con cualquier medicamento, FOSAMAX PLUS puede tener efectos no deseados o no buscados. Los efectos adversos por lo general han sido leves. Algunos pacientes pueden experimentar trastornos digestivos como náuseas, vómitos, o deposiciones negras y/o sanguinolentas. Algunos trastornos digestivos pueden ser severos e incluir irritación o ulceración del esófago (el órgano que conecta la boca con el estómago), lo cual puede provocar dolor de pecho, acidez o dificultades o dolor al tragar. Tales reacciones se pueden producir especialmente si los pacientes no beben un vaso lleno de

MSA

agua con FOSAMAX PLUS, y/o si se acuestan sin que transcurran 30 minutos o antes de la primera comida del día. Las reacciones esofágicas pueden empeorar en pacientes que continúan tomando FOSAMAX PLUS luego de desarrollar síntomas sugestivos de irritación del esófago.

Algunos pacientes pueden sufrir dolor óseo, muscular y/o articular, el cual rara vez es severo. Los pacientes que desarrollen dolor óseo, articular y/o muscular severo deben contactar a su médico. La mayoría de los pacientes sintieron alivio luego de suspender el medicamento. Raras veces, los pacientes también pueden sufrir inflamación articular o inflamación de sus manos o piernas. Se han producido síntomas transitorios pseudo gripales (en raras ocasiones con fiebre), típicamente al inicio del tratamiento. En raros casos, los pacientes que toman FOSAMAX PLUS pueden sufrir picazón o dolor ocular, o un sarpullido que puede empeorar con la luz solar. Se informó de caída de cabello. Rara vez se pueden producir reacciones cutáneas severas. Se pueden producir reacciones alérgicas tales como urticaria, o bien, raramente, inflamación de la cara, los labios, la lengua, y/o la garganta, lo cual puede causar dificultades para respirar o tragar. Los pacientes pueden sufrir de mareos, o de cambios en el sentido del gusto. En casos raros, se produjeron úlceras estomacales u otras úlceras pépticas (algunas severas). Se han producido úlceras bucales cuando se masticó o disolvió el comprimido en la boca.

En casos extraordinarios, los pacientes han tenido problemas mandibulares asociados con demoras en la cicatrización e infección, a menudo luego de la extracción de un diente.

En raras oportunidades los pacientes han sufrido fracturas en una parte específica del hueso del muslo. Si desarrolla dolor nuevo o inusual en cadera o muslos, tome contacto con su médico.

Su médico tiene una lista más completa. Informe a su médico de inmediato sobre éstos o cualquier otro síntoma inusual.

**¿Cómo puedo aprender más sobre FOSAMAX PLUS y la osteoporosis?**

Puede obtener mayor información de su médico, quien posee información más detallada sobre FOSAMAX PLUS y la osteoporosis.

**¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?**

No utilice el medicamento después de la fecha que figura en el envase.

**¿Cómo debo conservar FOSAMAX PLUS?**

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

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Neron**  
Apoderado

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

100

189

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**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**

**"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".**

**¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?**

Este prospecto se revisó por última vez.....

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Néstor  
Spoderado

MORA  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Dr. Sebastián Darío Goldentus  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436