



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-59976924-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-59976924-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ORGANON ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO - COLECALCIFEROL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ALENDRONATO 70 mg / 2800 UI - COLECALCIFEROL 70 mg / 5600 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS ORGANON ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FOSAMAX PLUS / ALENDRONATO - COLECALCIFEROL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ALENDRONATO 70 mg / 2800 UI - COLECALCIFEROL 70 mg / 5600 UI; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-127834151-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-127834113-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.632, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-59976924-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.11.22 23:07:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.22 23:07:58 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****FOSAMAX® PLUS****Alendronato / Colecalciferol****70 mg/2800 UI - 70 mg/5600 UI**

Comprimidos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

Lea este prospecto antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Este prospecto no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o tratamiento. Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre FOSAMAX PLUS.

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre FOSAMAX PLUS?****FOSAMAX PLUS puede causar efectos adversos graves que incluyen:**

1. Problemas de esófago
2. Niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia)
3. Dolor óseo, articular o muscular
4. Problemas graves en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis)
5. Fracturas inusuales del hueso del muslo

**1. Problemas de esófago.**

Algunas personas que toman FOSAMAX PLUS pueden desarrollar problemas en el esófago (el conducto que conecta la boca y el estómago). Estos problemas incluyen irritación, inflamación o úlceras del esófago que a veces pueden sangrar.

- Es importante que tome FOSAMAX PLUS exactamente como se le recetó para ayudar a reducir la posibilidad de tener problemas de esófago. (Consulte la sección "¿Cómo debo tomar FOSAMAX PLUS?")
- Deje de tomar FOSAMAX PLUS y llame a su médico de inmediato si tiene dolor en el pecho, acidez estomacal nueva o que empeora, o tiene problemas o dolor al tragar.

**2. Niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).**

FOSAMAX PLUS puede disminuir los niveles de calcio en su sangre. Si tiene niveles bajos de calcio en la sangre antes de comenzar a tomar FOSAMAX PLUS, es posible que empeoren durante el tratamiento. Su nivel bajo de calcio en la sangre debe tratarse antes de tomar FOSAMAX PLUS. La mayoría de las personas con niveles bajos de calcio en la sangre no tienen síntomas, pero algunas personas pueden tener síntomas.

Llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de niveles bajos de calcio en la sangre, como:

- Espasmos, contracciones o calambres en los músculos
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y los pies o alrededor de la boca

Su médico puede recetarle calcio y vitamina D para ayudar a prevenir niveles bajos de calcio en la sangre, mientras toma FOSAMAX PLUS. Tome calcio y vitamina D como se lo indique su médico.

### 3. Dolor óseo, articular o muscular.

Algunas personas que toman FOSAMAX PLUS desarrollan dolor grave en huesos, articulaciones o músculos.

### 4. Problemas graves en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis).

Pueden presentarse problemas graves en los huesos de la mandíbula cuando toma FOSAMAX PLUS. Su médico debe examinar su boca antes de comenzar con FOSAMAX PLUS. Su médico puede indicarle que consulte a su dentista antes de comenzar con FOSAMAX PLUS. Es importante que practique un buen cuidado bucal durante el tratamiento con FOSAMAX PLUS.

### 5. Fracturas inusuales del fémur.

Algunas personas han desarrollado fracturas inusuales en el fémur. Los síntomas de una fractura pueden incluir dolor nuevo o inusual en la cadera, la ingle o el muslo.

**Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos efectos adversos.**

## ¿Qué es FOSAMAX PLUS?

FOSAMAX PLUS es un medicamento recetado que se usa para:

- Tratar la osteoporosis en mujeres después de la menopausia. FOSAMAX PLUS ayuda a aumentar la masa ósea y reduce la posibilidad de tener una fractura (rotura) de cadera o columna.
- Aumenta la masa ósea en hombres con osteoporosis.

FOSAMAX PLUS no debe usarse para tratar la deficiencia de vitamina D.

No se sabe cuánto tiempo actúa FOSAMAX PLUS para el tratamiento de la osteoporosis. Debe consultar a su médico regularmente para determinar si FOSAMAX PLUS sigue siendo adecuado para usted.

FOSAMAX PLUS no es para uso en niños.

## ¿Quién no debe tomar FOSAMAX PLUS?

**No tome FOSAMAX PLUS si usted:**

- Tiene ciertos trastornos del esófago, el conducto que conecta la boca con el estómago.
- No puede pararse o sentarse erguido por al menos 30 minutos.
- Tiene niveles bajos de calcio en la sangre.
- Es alérgico a FOSAMAX PLUS o a alguno de sus ingredientes. La lista de ingredientes se encuentra al final de este prospecto.

## ¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar FOSAMAX PLUS?

**Antes de comenzar con FOSAMAX PLUS, asegúrese de hablar con su médico si:**

- Tiene problemas para tragar
- Tiene problemas estomacales o digestivos
- Tiene niveles bajos de calcio en la sangre
- Planea someterse a una cirugía dental o extracción dental
- Tiene problemas renales
- Tiene sarcoidosis, leucemia, linfoma. Estas condiciones pueden causar cambios en la vitamina D.
- Le han dicho que tiene problemas para absorber minerales en el estómago o los intestinos (síndrome de malabsorción)
- Está embarazada, tratando de quedar embarazada o sospecha que está embarazada. **Si queda embarazada mientras toma FOSAMAX PLUS, deje de tomarlo y comuníquese con su médico.** No se sabe si FOSAMAX PLUS puede dañar a su bebé por nacer.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si FOSAMAX PLUS pasa a la leche y puede dañar a su bebé.

Informe especialmente a su médico si toma:

- antiácidos
- aspirina
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los recetados y los no recetados, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Ciertos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de FOSAMAX PLUS.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y muéstrelos a su médico y farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.

**¿Cómo debo tomar FOSAMAX PLUS?**

- Tome FOSAMAX PLUS exactamente como le indique su médico.
- **FOSAMAX PLUS solo funciona si se toma con el estómago vacío.**
- Tome 1 dosis de FOSAMAX PLUS 1 vez a la semana, **después** de levantarse y **antes** de tomar su primera comida, bebida u otro medicamento.
- Tome FOSAMAX PLUS mientras está sentado o de pie.
- Tome su comprimido de FOSAMAX PLUS con un vaso lleno de agua corriente.
- **No mastique ni chupe un comprimido de FOSAMAX PLUS.**
- **No** tome FOSAMAX PLUS con agua mineral, café, té, gaseosas o jugos.
- No tome FOSAMAX PLUS a la hora de acostarse.

Después de ingerir FOSAMAX PLUS, espere al menos 30 minutos:

- Antes de acostarse. Puede sentarse, pararse o caminar y hacer actividades normales como leer.

- Antes de tomar su primera comida o bebida, excepto agua corriente.
- Antes de tomar otros medicamentos, incluidos antiácidos, calcio y otros suplementos y vitaminas.

**No se acueste durante al menos 30 minutos después de tomar FOSAMAX PLUS y después de comer su primera comida del día.**

Si olvida una dosis de FOSAMAX PLUS, no la tome más tarde en el día. Tome la dosis olvidada a la mañana siguiente después de que se acuerde y luego vuelva a su horario habitual. No tome 2 dosis el mismo día.

Si toma demasiado FOSAMAX PLUS, llame a su médico. No intente vomitar. No se acueste.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

### ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FOSAMAX PLUS?

FOSAMAX PLUS puede causar efectos adversos graves.

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre FOSAMAX PLUS?"

### Los efectos adversos más comunes de FOSAMAX PLUS son:

- Dolor en el área del estómago (abdominal)
- Acidez estomacal
- Estreñimiento
- Diarrea
- Malestar estomacal
- Dolor en los huesos, articulaciones, o músculos
- Náuseas

Puede tener reacciones alérgicas, como urticaria o hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta.

Se ha notificado un empeoramiento del asma.

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de FOSAMAX PLUS. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

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

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

### Presentaciones

FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 UI se presenta en envases conteniendo 2, 4, 6 y 8 comprimidos.

FOSAMAX PLUS 70 mg/5600 UI se presenta en envases conteniendo 2, 4, 6 y 8 comprimidos.

**¿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 blíster original hasta el momento de administración.

**¿Cuáles son los ingredientes de FOSAMAX PLUS?**

Principio activo: alendronato sódico y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

Ingredientes inactivos: lactosa anhidra; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.632.

Fabricado por: **Frosst Ibérica S.A.** Vía complutense 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid, España.

INDUSTRIA ESPAÑOLA

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

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

Este prospecto se revisó por última vez:

**USMG-OG0217A-T-2018r001**

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.



GALLO María De Los Angeles  
CUIL 27259969250

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON



ZELADA Cecilia Beatriz  
CUIL 27219233618

 Confidential  
Página 24 de 24

María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-59976924 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.27 06:48:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.27 06:48:19 -03:00



## INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

## FOSAMAX® PLUS

Alendronato / Colecalciferol

70 mg/2800 UI - 70 mg/5600 UI

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

## FÓRMULA

Cada comprimido de 70 mg y 2800 UI contiene: **Alendronato (como Alendronato Sódico) 70,00 mg; Colecalciferol (como Vitamina D) 2800 UI\***. Excipientes: Lactosa anhidra 62,32 mg; Celulosa microcristalina 131,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,812 mg; Croscarmelosa sódica 9,74 mg; Estearato de magnesio 3,087 mg.

Cada comprimido de 70 mg y 5600 UI contiene: **Alendronato (como Alendronato Sódico) 70,00 mg; Colecalciferol (como Vitamina D) 5600 UI\***. Excipientes: Lactosa anhidra 62,66 mg; Celulosa microcristalina 131,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,812 mg; Croscarmelosa sódica 9,74 mg; Estearato de magnesio 3,087 mg.

\* Equivalente a 70 y 140 µg de colecalciferol respectivamente

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

FOSAMAX PLUS contiene alendronato sódico y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

**Alendronato Sódico**

El alendronato sódico es un bifosfonato que actúa como inhibidor específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxapatita 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>).

Código ATC: M05BB - Drogas que afectan la estructura ósea y la mineralización–Bifosfonatos, combinaciones.

## MECANISMO DE ACCIÓN

**Alendronato Sódico**

Estudios en animales han indicado el siguiente mecanismo de acción. A nivel celular, alendronato muestra localización preferencial en sitios de resorción ósea, específicamente debajo de los osteoclastos. Los osteoclastos normalmente se adhieren a la superficie del hueso pero carecen del borde ondulado que es indicativo de resorción activa. Alendronato no interfiere con el reclutamiento ni la adsorción de los osteoclastos 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 quilomicros) 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 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, aumento de los niveles de hormona paratiroidea, pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fractura ósea. En casos severos, la deficiencia resulta en hiperparatiroidismo grave, hipofosfatemia, debilidad muscular proximal, dolor óseo y osteomalacia.

## **FARMACOCINÉTICA**

### Absorción

#### *Alendronato Sódico*

En relación con una dosis de referencia intravenosa, 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.

En un estudio, se encontró que el alendronato en el comprimido de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) y el comprimido de 70 mg de FOSAMAX (alendronato de sodio) tenían la misma biodisponibilidad. En un estudio separado, se encontró que el alendronato en el comprimido de FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 UI) tenía la misma biodisponibilidad que el alendronato en el comprimido de 70 mg de FOSAMAX (alendronato de sodio).

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%) cuando se administraron 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 tratamiento y prevención de osteoporosis, el alendronato fue efectivo cuando se lo administró al menos 30 minutos antes del desayuno.

La biodisponibilidad resultó 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, el área bajo la curva promedio suero-concentración-tiempo (AUC<sub>0-120 horas</sub>) para la vitamina D<sub>3</sub> fue 120,7 ng-hr/ml. La concentración sérica máxima media ajustada (C<sub>máx</sub>) de vitamina D<sub>3</sub> fue de 4,0 ng/ml, y el tiempo medio ajustado hasta la concentración sérica máxima (T<sub>máx</sub>) fue de 10,6 horas. La biodisponibilidad de 2800 UI de vitamina D<sub>3</sub> en FOSAMAX PLUS es similar a la de 2800 UI de vitamina D<sub>3</sub> administrada sola.

En un estudio separado, al inicio, el  $AUC_{0-80 \text{ horas}}$  medio ajustado y la  $C_{m\acute{a}x}$  media ajustada para la vitamina  $D_3$  fueron 355,6 ng-hr/mL y 10,8 ng/mL, respectivamente. El  $T_{m\acute{a}x}$  medio ajustado fue de 9,2 horas. La biodisponibilidad de 5600 UI de vitamina  $D_3$  en FOSAMAX PLUS es similar a la de 5600 UI de vitamina  $D_3$  administrada en dos comprimidos de 2800 UI de vitamina  $D_3$ .

#### Distribución

##### *Alendronato Sódico*

Estudios preclínicos (en ratas macho) muestran que el alendronato se distribuye transitoriamente a los tejidos blandos luego de una administración intravenosa de 1 mg/kg pero es rápidamente redistribuido al hueso o excretado en orina. El volumen medio de distribución 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 (menos de 5 ng/ml) para ser detectadas analíticamente. La unión a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente 78%.

##### *Colecalciferol*

Luego de la absorción, la vitamina  $D_3$  entra a circulación sanguínea como parte de los quilomicrones. Es rápidamente distribuida mayoritariamente al hígado donde sufre metabolismo a 25-hidroxivitamina  $D_3$ , la principal forma de almacenamiento. Cantidades menores son distribuidas al tejido adiposo y se almacenan como vitamina  $D_3$  en estos sitios para su posterior liberación a la circulación.

La vitamina  $D_3$  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  $D_3$  es rápidamente metabolizada por hidroxilación en hígado a 25-hidroxivitamina  $D_3$ , y subsecuentemente metabolizada en riñón a 1,25-dihidroxivitamina  $D_3$ , representando la forma biológicamente activa.

Otras hidroxilaciones ocurren previamente a la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina  $D_3$  sufre glucuronidación previo a la eliminación.

#### Eliminación

##### *Alendronato Sódico*

Luego de una dosis intravenosa única de [ $^{14}C$ ]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 (64, 78; 90% intervalo de confianza [IC]), 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 probablemente la liberación del alendronato desde el esqueleto. Con base en lo anterior, se estima que luego de 10 años de tratamiento oral con FOSAMAX (10 mg diarios) la cantidad de alendronato liberada diariamente por el esqueleto es aproximadamente el 25% de la absorbida por el tracto gastrointestinal.

##### *Colecalciferol*

Cuando la vitamina D<sub>3</sub> radiactiva se administró intravenosamente a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad después de 48 horas fue del 2,4% de la dosis administrada, y la excreción media fecal de radioactividad después de 48 horas fue del 4,9% de la dosis administrada. En ambos casos, la radioactividad excretada fue casi exclusivamente en forma de metabolitos del original. 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 específicas**

*Género:* La biodisponibilidad y la fracción de una dosis intravenosa de alendronato excretada en la orina fueron similares en hombres y mujeres.

#### *Edad avanzada:*

##### *Alendronato Sódico*

La biodisponibilidad y la disposición de alendronato (excreción urinaria) fueron similares en pacientes ancianos jóvenes y de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis de alendronato.

##### *Colecalciferol*

Los requisitos dietéticos de vitamina D<sub>3</sub> aumentan en los ancianos.

*Raza:* No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

#### *Insuficiencia Renal:*

##### *Alendronato Sódico*

Los estudios preclínicos muestran que, en ratas con fallo renal, hay cantidades crecientes de fármaco presentes en el plasma, los riñones, el bazo y la tibia. En controles sanos, el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en la orina. No se encontró evidencia de saturación de absorción ósea después de 3 semanas de administración de dosis intravenosas acumuladas de 35 mg/kg en ratas macho jóvenes. Aunque no se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de insuficiencia renal en pacientes, es probable que, al igual que en los animales, la eliminación de alendronato a través del riñón se reduzca en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, podría esperarse una acumulación algo mayor de alendronato en el hueso en pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con clearance de creatinina de 35 a 60 ml/min. FOSAMAX PLUS no se recomienda para pacientes con clearance de creatinina inferior a 35 ml/min debido a la falta de experiencia con alendronato en insuficiencia renal.

##### *Colecalciferol*

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

### *Interacciones medicamentosas*

#### *Alendronato Sódico*

Se demostró que la ranitidina intravenosa duplica la biodisponibilidad del alendronato oral. Se desconoce la importancia clínica de este aumento de la biodisponibilidad y si se producirán aumentos similares en pacientes que reciben antagonistas H<sub>2</sub> orales.

En sujetos sanos, la prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral de alendronato (un aumento medio que va del 20 al 44%).

Es probable que los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes interfieran con la absorción de alendronato.

#### *Colecalciferol*

Olestra, los aceites minerales, el orlistat y los secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol) pueden afectar la absorción de la vitamina D. Los anticonvulsivos, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.

## **FARMACODINAMIA**

#### *Alendronato Sódico*

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita del hueso e inhibe específicamente la actividad de los osteoclastos, células encargadas de llevar a cabo la resorción ósea. El alendronato reduce la resorción ósea sin efecto directo en la formación ósea, aunque este proceso es reducido en última instancia ya que la resorción y formación ósea están acopladas durante el recambio óseo.

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 desoxipiridinolina y N-telopéptidos reticulados del colágeno tipo I). Estos cambios bioquímicos tendieron a volver 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.

El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con FOSAMAX 10 mg/día (por hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de marcadores de resorción ósea, desoxipiridinolina y N-telopéptidos reticulados del colágeno tipo I, en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, para alcanzar niveles similares a los observados en mujeres premenopáusicas sanas. La disminución en la tasa de reabsorción ósea indicada por estos marcadores fue evidente al mes y entre los tres y los seis meses alcanzó una meseta que se mantuvo durante todo el tratamiento con FOSAMAX.

En estudios de tratamiento de osteoporosis, FOSAMAX 10 mg/día redujo los marcadores de formación ósea, osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica de hueso en aproximadamente 50%, y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 25 a un 30%, para alcanzar una meseta después de 6 a 12 meses.

Reducciones similares en la tasa de recambio óseo se observaron en las mujeres postmenopáusicas durante estudios de un año de duración con FOSAMAX 70 mg administrado una vez por semana para el tratamiento de la osteoporosis. Estos datos indican que la tasa de recambio óseo alcanzó un nuevo estado estacionario, a pesar del progresivo aumento en la cantidad total de alendronato depositado en el hueso.

Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, se observó una reducción asintomática de las concentraciones de calcio y fosfato séricos tras el tratamiento con FOSAMAX. En estudios a largo plazo, la reducción de los niveles basales de calcio (aproximadamente 2%) y fosfato (aproximadamente de 4 a 6%) séricos 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

El tratamiento para hombres con osteoporosis con FOSAMAX 10 mg/día por dos años redujo la excreción urinaria de N-telopeptidos reticulados de colágeno tipo I en aproximadamente 60% y fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente 40%. Reducciones similares se observaron en un estudio de un año de duración en hombres con osteoporosis que recibían FOSAMAX 70 mg una vez por semana.

#### Colecalciferol

La vitamina D es necesaria para la formación ósea normal. 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 (densidad mineral ósea [DMO] de la columna lumbar 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-hidroxitamina D menor a 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 FOSAMAX 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 FOSAMAX 70 mg en monoterapia (14% y 24%, respectivamente).

La suficiencia del estado de vitamina D de los pacientes se evalúa mejor midiendo los niveles de 25-hidroxitamina D. En el ensayo de 15 semanas mencionado anteriormente, los niveles iniciales de 25-hidroxitamina D fueron de 22,2 ng/ml en el grupo de FOSAMAX PLUS y de 22,1 ng/ml en el grupo de FOSAMAX solo. Después de 15 semanas de tratamiento, los niveles medios fueron de 23,1 ng/ml y 18,4 ng/ml en los grupos de FOSAMAX PLUS y FOSAMAX solo, respectivamente. Los niveles finales de 25-hidroxitamina D en la Semana 15 se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Niveles de 25-hidroxitamina D después del tratamiento con FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 unidades internacionales) o FOSAMAX 70 mg en la Semana 15\***

Rangos de 25-hydroxyvitamin D (ng/ml)	Número (%) de pacientes					
	<9	9-14	15-19	20-24	25-29	30-62
FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) (N=357)	4 (1,1)	37 (10,4)	87 (24,4)	84 (23,5)	82 (23,0)	63 (17,7)
FOSAMAX 70 mg (N=351)	46 (13,1)	66 (18,8)	108 (30,8)	58 (16,5)	37 (10,5)	36 (10,3)

\* Se excluyeron los pacientes con deficiencia de vitamina D (25-hidroxitamina D inferior a 9 ng/mL) al inicio del estudio.

Los pacientes (n=652) que completaron el ensayo de 15 semanas anterior continuaron en una extensión de 24 semanas en la que todos recibieron FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 unidades internacionales) y fueron asignados al azar para recibir 2800 unidades internacionales adicionales de vitamina D<sub>3</sub> una vez por semana (grupo de 5600 unidades internacionales de vitamina D<sub>3</sub>) o placebo equivalente (grupo de 2.800 unidades internacionales de vitamina D<sub>3</sub>). Después de 24 semanas de tratamiento prolongado (semana 39 desde el inicio original), los niveles medios de 25-hidroxitamina D fueron de 27,9 ng/ml y 25,6 ng/ml en el grupo de vitamina D<sub>3</sub> 5600 unidades internacionales y el grupo de vitamina D<sub>3</sub> 2.800 unidades internacionales, respectivamente. El porcentaje de pacientes con hipercalciuria en la semana 39 no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento.

La distribución de los niveles finales de 25-hidroxivitamina D en la Semana 39 se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2: Niveles de 25-hidroxivitamina D después del tratamiento con FOSAMAX PLUS en la semana 39**

Rangos de 25-hydroxyvitamin D (ng/ml)	Número (%) de pacientes					
	<9	9-14	15-19	20-24	25-29	30-59
FOSAMAX PLUS (Grupo Vitamina D <sub>3</sub> 5600 UI)* (N=321)	0	10 (3,1)	29 (9,0)	79 (24,6)	87 (27,1)	116 (36,1)
FOSAMAX PLUS (Grupo Vitamina D <sub>3</sub> 2800 UI)† (N=320)	1 (0,3)	17 (5,3)	56 (17,5)	80 (25,0)	74 (23,1)	92 (28,8)

\* Los pacientes recibieron FOSAMAX 70 mg o FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 unidades internacionales) para el estudio base de 15 semanas seguido de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) y 2800 UI adicionales de vitamina D<sub>3</sub> para el estudio de extensión de 24 semanas.

† Los pacientes recibieron FOSAMAX 70 mg o FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) para el estudio base de 15 semanas seguido de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) y placebo para la vitamina D<sub>3</sub> adicional para el estudio de extensión de 24 semanas.

## INDICACIONES

### 1. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

FOSAMAX PLUS está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas, FOSAMAX PLUS aumenta la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas, incluidas las de cadera y columna (fracturas vertebrales por compresión).

### 2. Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis

FOSAMAX PLUS está indicado para el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.

### 3. Importantes limitaciones de uso

FOSAMAX PLUS solo no debe usarse para tratar la deficiencia de vitamina D.

No se ha determinado la duración óptima de uso. La seguridad y efectividad de FOSAMAX PLUS para el tratamiento de la osteoporosis se basan en datos clínicos de cuatro años de duración. Todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos deben someterse a una reevaluación periódica de la necesidad de continuar el tratamiento. Se debe considerar la interrupción del fármaco en pacientes con bajo riesgo de fractura después de 3 a 5 años de uso. Los pacientes que interrumpen el tratamiento deben someterse a una reevaluación periódica del riesgo de fractura.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg de alendronato/2800 UI de vitamina D<sub>3</sub> o uno de 70 mg de alendronato/5600 UI de vitamina D<sub>3</sub> una vez a la semana. Para la mayoría de las mujeres con osteoporosis, la dosis adecuada es FOSAMAX PLUS (70 mg de alendronato/5600 UI de vitamina D<sub>3</sub>) una vez a la semana.

### Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis

La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg de alendronato/2800 UI de vitamina D<sub>3</sub> o un comprimido de 70 mg de alendronato/5600 UI de vitamina D<sub>3</sub> una vez a la semana. Para la mayoría de los hombres con osteoporosis, la dosis adecuada es FOSAMAX PLUS (70 mg de alendronato/5600 UI de vitamina D<sub>3</sub>) una vez a la semana.

## Instrucciones de administración importantes

Indique a los pacientes que hagan lo siguiente:

- Tome FOSAMAX PLUS *al menos* media hora antes de la primera comida, bebida o medicamento del día con agua sola. Es probable que otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos reduzcan la absorción de alendronato [ver INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS]. Esperar menos de 30 minutos o tomar FOSAMAX PLUS con alimentos, bebidas (que no sean agua corriente) u otros medicamentos disminuirá el efecto del alendronato al disminuir su absorción en el cuerpo.
- Tome FOSAMAX PLUS al levantarse por la mañana. Para facilitar la llegada al estómago y así reducir la posibilidad de irritación esofágica, se debe tragar un comprimido de FOSAMAX PLUS con un vaso lleno de agua. Los pacientes no deben acostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. FOSAMAX PLUS no debe tomarse a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana. El incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias esofágicas adversas [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

### Recomendaciones para la suplementación con calcio y vitamina D

Indique a los pacientes que tomen suplementos de calcio si la ingesta dietética es inadecuada [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]. Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D (p. ej., mayores de 70 años, confinados en hogares de ancianos o enfermos crónicos) pueden necesitar suplementos adicionales de vitamina D. Los pacientes con síndromes de malabsorción gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplementos de vitamina D y se debe considerar la medición de 25-hidroxivitamina D.

La ingesta recomendada de vitamina D es de 400-800 UI diarias. FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 UI y 70 mg/5600 UI están destinados a proporcionar 400 y 800 UI diarias de vitamina D para siete días en una sola dosis semanal, respectivamente.

### Instrucciones de administración para dosis olvidadas

Si se olvida una dosis semanal de FOSAMAX PLUS, indique a los pacientes que tomen un comprimido en la mañana siguiente a la que se acuerden. No deben tomar dos comprimidos el mismo día, sino que deben volver a tomar un comprimido una vez a la semana, según lo programado originalmente en el día elegido.

### CONTRAINDICACIONES

FOSAMAX PLUS está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Anormalidades del esófago que retarden su vaciado, tales como constricción o acalasia [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Incapacidad para permanecer parado o sentado erguido durante al menos 30 minutos [ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Hipocalcemia [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Se han informado reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria y angioedema [ver REACCIONES ADVERSAS].

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Reacciones adversas gastrointestinales superiores

Tal como sucede con otros bifosfonatos orales, FOSAMAX PLUS puede provocar irritación local de la mucosa del tracto gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando se administre FOSAMAX PLUS a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (como esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).



En pacientes que recibieron tratamiento con bisfosfonatos orales, incluido FOSAMAX PLUS, se informaron reacciones esofágicas adversas, tales como esofagitis, úlceras de esófago y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y en raras ocasiones seguidas por estenosis 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 bisfosfonatos orales, incluido FOSAMAX PLUS, y/o que no tragan los bisfosfonatos orales, incluido FOSAMAX PLUS, con un vaso lleno de agua, y/o continúan tomando FOSAMAX PLUS luego de desarrollar síntomas sugestivos de irritación esofágica. Por lo tanto, resulta sumamente importante proporcionar al paciente las instrucciones completas de administración, y que éste las comprenda [ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN]. En pacientes que no puedan cumplir con las instrucciones de dosificación debido a una discapacidad mental, la terapia con FOSAMAX PLUS debe usarse bajo supervisión adecuada. Si bien en ensayos clínicos controlados no se observó un aumento del riesgo, se registraron reportes (de post comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas severas y con complicaciones, con el uso de bisfosfonatos orales [ver REACCIONES ADVERSAS].

### **Metabolismo mineral**

#### *Alendronato Sódico*

La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar la terapia con FOSAMAX PLUS [ver CONTRAINDICACIONES]. Otros trastornos que afectan el metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D) también deben tratarse de manera efectiva. En pacientes con estas condiciones, se debe monitorear el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante la terapia con FOSAMAX PLUS.

Presumiblemente debido a los efectos del alendronato sobre el aumento del mineral óseo, pueden ocurrir disminuciones pequeñas y asintomáticas en el calcio y el fosfato séricos.

#### *Colecalciferol*

FOSAMAX PLUS solo no debe usarse para tratar la deficiencia de vitamina D (comúnmente definida como un nivel de 25-hidroxivitamina D inferior a 9 ng/ml). Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D pueden requerir dosis más altas de suplementos de vitamina D [ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN]. Los pacientes con síndromes de malabsorción gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplementos de vitamina D y se debe considerar la medición de 25-hidroxivitamina D.

La suplementación con vitamina D<sub>3</sub> puede empeorar la hipercalcemia y/o la hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con una sobreproducción no regulada de 1,25 dihidroxivitamina D (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes se debe controlar el calcio sérico y en orina.

### **Dolor musculoesquelético**

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado dolor óseo, articular y/o muscular grave y ocasionalmente incapacitante en pacientes que tomaban bisfosfonatos que están aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis [ver REACCIONES ADVERSAS]. Esta categoría de medicamentos incluye alendronato. La mayoría de los pacientes eran mujeres posmenopáusicas. El tiempo de aparición de los síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar el fármaco. Suspenda su uso si se desarrollan síntomas graves. La mayoría de los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas después de suspender el tratamiento. Un subconjunto tuvo recurrencia de los síntomas cuando se volvió a exponer al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

En estudios clínicos controlados con placebo de FOSAMAX, los porcentajes de pacientes con estos síntomas fueron similares en los grupos de FOSAMAX y placebo.

### **Osteonecrosis de la mandíbula**

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM), que puede ocurrir espontáneamente, generalmente se asocia con la extracción dental y/o infección local con cicatrización retardada, y se ha informado en pacientes que toman bisfosfonatos, incluido FOSAMAX PLUS. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis de la mandíbula incluyen procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracción dental, implantes dentales, cirugía ósea), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (p. ej., quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis), mala higiene bucal y trastornos comórbidos (por ejemplo, enfermedad periodontal y/u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección, dentaduras postizas mal ajustadas). El riesgo de ONM puede aumentar con la duración de la exposición a los bisfosfonatos.

Para los pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos, la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos puede reducir el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante y/o del cirujano oral debe guiar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación de riesgo/beneficio individual.

Los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben terapia con bisfosfonatos deben recibir atención de un cirujano bucal. En estos pacientes, la cirugía dental extensa para tratar la ONM puede exacerbar la afección. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en función de la evaluación individual del riesgo/beneficio.

### **Fracturas femorales subtrocantéreas y diafisarias atípicas**

Se han notificado fracturas atípicas, de baja energía o de bajo traumatismo de la diáfisis femoral en pacientes tratados con bisfosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral desde justo debajo del trocánter menor hasta arriba del ensanchamiento supracondíleo y tienen una orientación transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. No se ha establecido la causalidad ya que estas fracturas también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Las fracturas de fémur atípicas ocurren con normalmente con un traumatismo mínimo o nulo en el área afectada. Pueden ser bilaterales y muchos pacientes reportan dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como un dolor agudo en el muslo, semanas o meses antes de que ocurra una fractura completa. Varios informes señalan que los pacientes también estaban recibiendo tratamiento con glucocorticoides (p. ej., prednisona) en el momento de la fractura.

Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o la ingle debe sospecharse de una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Los pacientes que presentan una fractura atípica también deben ser evaluados para detectar síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con bisfosfonatos, en espera de una evaluación de riesgos/beneficios, de forma individual.

### **Insuficiencia renal**

FOSAMAX PLUS no se recomienda para pacientes con clearance de creatinina inferior a 35 ml/min.

## **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

### **Suplementos de Calcio/Antiácidos**

La administración conjunta de FOSAMAX PLUS y calcio, antiácidos o medicamentos orales que contengan cationes multivalentes interferirá con la absorción de alendronato. Por lo tanto, indique a los pacientes que esperen al menos media hora después de tomar FOSAMAX PLUS antes de tomar cualquier otro medicamento oral.

### **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 Esteroideos (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 esteroideos está asociado a la irritación gastrointestinal, debe tenerse precaución cuando se utiliza concomitantemente con FOSAMAX PLUS.

#### **Medicamentos que pueden afectar la absorción de colecalciferol**

Olestra, los aceites minerales, orlistat, y los secuestrantes del ácido biliar (Ej. colestiramina, colestipol) pueden deteriorar la absorción de la vitamina D. Se debe considerar la suplementación adicional con vitamina D [ver FARMACOCINÉTICA].

#### **Fármacos que pueden aumentar el catabolismo del colecalciferol**

Los anticonvulsivos, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D. Se debe considerar la suplementación adicional con vitamina D [ver FARMACOCINÉTICA].

#### **Uso en poblaciones específicas**

##### **Embarazo**

###### *Resumen de riesgos*

Los datos disponibles sobre el uso de FOSAMAX más el uso de vitamina D en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al medicamento, de resultados adversos maternos o fetales. Suspender FOSAMAX PLUS cuando se reconozca el embarazo. *Alendronato Sódico*

En estudios de reproducción en animales, la administración oral diaria de alendronato a ratas desde antes del apareamiento hasta el final de la gestación o la lactancia mostró una disminución de la supervivencia posterior a la implantación y una disminución del aumento de peso corporal de las crías a partir de dosis equivalentes a menos de la mitad de la dosis clínica diaria más alta recomendada de 40 mg (basada en el área de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>). La administración oral de alendronato a ratas durante la organogénesis resultó en una reducción de la osificación fetal a partir de dosis 3 veces superiores a la dosis clínica diaria de 40 mg. No se observaron efectos fetales similares en conejas preñadas que recibieron dosis orales durante la organogénesis en dosis equivalentes a aproximadamente 10 veces la dosis clínica diaria de 40 mg.

En ratas con dosis orales tan bajas como una décima parte de la dosis clínica diaria de 40 mg (ver Datos), se produjeron partos tardíos o fallidos, parto prolongado y muertes maternas y fetales al final del embarazo debido a hipocalcemia materna.

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, de la que se liberan gradualmente durante un período de años. La cantidad de bisfosfonato incorporada en el hueso adulto y disponible para su liberación en la circulación sistémica está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bisfosfonato. En consecuencia, según el mecanismo de acción de los bisfosfonatos, existe un riesgo potencial de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer queda embarazada después de completar un ciclo de terapia con bisfosfonatos. El impacto de variables como el tiempo entre el cese de la terapia con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfonato particular utilizado y la vía de administración (intravenosa versus oral) sobre el riesgo, no se ha estudiado.

###### *Colecalciferol*

No hay datos disponibles para el colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) en animales. Sin embargo, la administración de altas dosis de vitamina D<sub>2</sub> a conejas preñadas provocó abortos y una mayor incidencia de estenosis aórtica fetal. La administración de altas dosis de vitamina D<sub>2</sub> a ratas preñadas resultó en muerte neonatal, disminución del peso fetal y deterioro de la osteogénesis de los huesos largos después del nacimiento.

(Ver Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., los riesgos de base estimados de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos son del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

##### *Alendronato Sódico*

Los estudios de reproducción en ratas que recibieron dosis por vía oral desde antes del apareamiento hasta el final de la gestación o la lactancia mostraron una disminución de la supervivencia posterior a la implantación a partir de 2 mg/kg/día y una disminución del aumento de peso corporal a partir de 1 mg/kg/día, dosis equivalentes a menos de la mitad de la dosis clínica diaria de 40 mg basada en el área de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>. La incidencia de osificación fetal incompleta en los huesos vertebrales, del cráneo y del esternón aumentó en ratas que recibieron dosis orales durante la organogénesis a partir de 10 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis clínica diaria de 40 mg). No se observaron efectos fetales similares en conejas preñadas que recibieron dosis orales durante la organogénesis de hasta 35 mg/kg/día (equivalente a aproximadamente 10 veces la dosis clínica diaria de 40 mg).

Tanto el calcio total como el ionizado disminuyeron en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 15 mg/kg/día de alendronato (aproximadamente 4 veces la dosis clínica diaria de 40 mg), lo que provocó retrasos y fallas en el parto. Se observó parto prolongado debido a la hipocalcemia materna cuando las ratas fueron tratadas desde antes del apareamiento hasta la gestación a partir de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente una décima parte de la dosis clínica diaria de 40 mg). También se produjo maternotoxicidad (muertes al final del embarazo) en ratas hembra tratadas por vía oral con 15 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis clínica diaria de 40 mg) durante diferentes periodos de gestación. Estas muertes maternas se redujeron pero no se eliminaron con la interrupción del tratamiento. La administración de suplementos de calcio en el agua de bebida o mediante minibomba subcutánea a ratas que recibieron una dosis oral de 15 mg/kg/día de alendronato no pudo mejorar la hipocalcemia ni prevenir las muertes maternas y neonatales relacionadas con la distocia. Sin embargo, la administración de suplementos de calcio por vía intravenosa previno las muertes maternas, pero no las neonatales.

##### *Colecalciferol*

La administración de dosis altas (mayores o iguales a 10.000 UI/cada dos días durante el embarazo) de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) a conejas preñadas resultó en abortos y una mayor incidencia de estenosis aórtica fetal. La administración de vitamina D<sub>2</sub> (40.000 UI/día) a ratas preñadas desde el día 10 al 21 de gestación (organogénesis) resultó en muerte neonatal, disminución del peso fetal y deterioro de la osteogénesis de los huesos largos después del nacimiento.

#### **Lactancia**

##### *Resumen de riesgos*

El colesteciferol y algunos de sus metabolitos activos pasan a la leche materna. No se sabe si el alendronato está presente en la leche materna humana, si afecta la producción de leche humana o si tiene efectos sobre el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de FOSAMAX PLUS de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado debido a FOSAMAX PLUS o a la afección materna subyacente.

#### **Uso pediátrico**

FOSAMAX PLUS no está indicado para uso en pacientes pediátricos.

La seguridad y la eficacia del alendronato se examinaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dos años de duración en 139 pacientes pediátricos, de 4 a 18 años de edad, con osteogénesis imperfecta (OI) grave. Ciento nueve pacientes fueron asignados al azar a 5 mg de alendronato diario (peso inferior a 40 kg) o 10 mg de alendronato diario (peso mayor o igual a 40 kg) y 30 pacientes a placebo.

La puntuación Z media basal de la DMO de la columna lumbar de los pacientes fue -4,5. El cambio medio en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta el Mes 24 fue de 1,3 en los pacientes tratados con alendronato y de 0,1 en los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con alendronato no redujo el riesgo de fractura. El 16% de los pacientes con alendronato que sufrieron una fractura confirmada radiológicamente en el Mes 12 del estudio presentaron un retraso en la cicatrización de la fractura (remodelación del callo) o una falta de consolidación de la fractura cuando se evaluaron radiográficamente en el Mes 24, en comparación con el 9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con alendronato, los datos de histomorfometría ósea obtenidos en el Mes 24 demostraron una disminución del recambio óseo y un retraso en el tiempo de mineralización; sin embargo, no hubo defectos de mineralización. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de alendronato y placebo en la reducción del dolor óseo. La biodisponibilidad oral de alendronato en niños fue similar a la observada en adultos.

#### **Uso en personas de edad avanzada**

De los pacientes que recibieron FOSAMAX en el Fracture Intervention Trial (FIT), el 71% (n=2302) tenían 65 años o más y el 17% (n=550) tenían 75 años o más. De los pacientes que recibieron FOSAMAX en los estudios de tratamiento de osteoporosis en mujeres de los Estados Unidos y multinacionales, y estudios de osteoporosis en hombres, el 45% y el 54%, respectivamente, tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores. Los requerimientos dietéticos de vitamina D<sub>3</sub> aumentan en las personas de edad avanzada.

#### **Insuficiencia renal**

FOSAMAX PLUS no se recomienda para pacientes con clearance de creatinina inferior a 35 ml/min. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con valores de clearance de creatinina entre 35 y 60 ml/min [ver FARMACOCINÉTICA].

#### **Insuficiencia hepática**

##### *Alendronato Sódico*

Dado que existe evidencia de que el alendronato no se metaboliza ni se excreta en la bilis, no se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis [ver FARMACOCINÉTICA].

##### *Colecalciferol*

Es posible que la vitamina D<sub>3</sub> no se absorba adecuadamente en pacientes que tienen malabsorción debido a una producción inadecuada de bilis.

#### **Toxicología no clínica**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Los siguientes datos se basan en hallazgos para los componentes individuales de FOSAMAX PLUS.

##### *Alendronato Sódico*

Los adenomas de la glándula de Harder (una glándula retroorbitaria que no está presente en los humanos) aumentaron en ratones hembra con dosis altas (p=0,003) en un estudio de carcinogenicidad oral de 92 semanas con dosis de alendronato de 1, 3 y 10 mg/kg/día (machos) o 1, 2 y 5 mg/kg/día (hembras). Estas dosis son equivalentes a 0,5 a 4 veces la dosis diaria clínica más alta recomendada de 10 mg según el área de superficie, mg/m<sup>2</sup>. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

Los adenomas de células parafoliculares (tiroides) aumentaron en ratas macho que recibieron dosis altas (p=0,003) en un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años con dosis de 1 y 3,75 mg/kg de peso corporal. Estas dosis son equivalentes a 1 y 4 veces la dosis clínica diaria de 10 mg basada en el área de superficie, mg/m<sup>2</sup>. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

El alendronato no fue genotóxico en el ensayo de mutagénesis microbiana *in vitro* con y sin activación metabólica, en un ensayo *in vitro* de mutagénesis en células de mamífero, en un ensayo *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de rata y en un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en ratones. Sin embargo, en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, el alendronato dio resultados equívocos.

El alendronato no tuvo efecto sobre la fertilidad (macho o hembra) en ratas en dosis orales de hasta 5 mg/kg/día (4 veces la dosis clínica diaria de 10 mg basada en el área de superficie, mg/m<sup>2</sup>).

#### *Colecalciferol*

El potencial carcinogénico del colestiferol (vitamina D<sub>3</sub>) no ha sido estudiado en roedores. El calcitriol, el metabolito hormonal del colestiferol, no fue genotóxico en el ensayo de mutagénesis microbiana de Ames con o sin activación metabólica, y en un ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones.

El ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) en dosis altas (150.000 a 200.000 UI/kg/día) administrado antes del apareamiento resultó en alteración del ciclo estral e inhibición del embarazo en ratas. Se desconoce el efecto potencial del colestiferol sobre la fertilidad masculina en ratas.

### **Toxicología y/o farmacología animal**

Las actividades inhibitorias relativas sobre la resorción ósea y la mineralización de alendronato y etidronato se compararon en el ensayo de Schenk, que se basa en el examen histológico de las epífisis de ratas en crecimiento. En este ensayo, la dosis más baja de alendronato que interfirió con la mineralización ósea (lo que provocó osteomalacia) fue 6000 veces mayor que la dosis antirresortiva. La proporción correspondiente para el etidronato fue de uno a uno. Estos datos sugieren que es muy poco probable que el alendronato administrado en dosis terapéuticas induzca osteomalacia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

#### **FOSAMAX**

##### *Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas*

##### *FOSAMAX diariamente*

La seguridad de FOSAMAX en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en cuatro ensayos clínicos en los que participaron 7453 mujeres de 44 a 84 años. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron estudios idénticamente diseñados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de tres años de duración (Estados Unidos y Multinacional; n=994); El Estudio 3 fue la cohorte de fracturas vertebrales de tres años del Fracture Intervention Trial [FIT] (n=2027); y el Estudio 4 fue la cohorte de fracturas clínicas de cuatro años de FIT (n=4432). En su totalidad, 3620 pacientes fueron expuestos al placebo y 3432 pacientes expuestos a FOSAMAX. En estos ensayos clínicos se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. En el Estudio 1 y el Estudio 2 todas las mujeres recibieron 500 mg de calcio elemental como carbonato. En el Estudio 3 y el Estudio 4, todas las mujeres con una ingesta dietética de calcio inferior a 1000 mg por día recibieron 500 mg de calcio y 250 unidades internacionales de vitamina D por día.

Entre los pacientes tratados con 10 mg de alendronato o placebo en el Estudio 1 y el Estudio 2, y todos los pacientes en el Estudio 3 y el Estudio 4, la incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 1,8 % en el grupo de placebo y del 1,8 % en el grupo de FOSAMAX. La incidencia de eventos adversos graves fue del 30,7 % en el grupo de placebo y del 30,9 % en el grupo de FOSAMAX. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a algún evento adverso clínico fue del 9,5% en el grupo placebo y del 8,9% en el grupo FOSAMAX. En la

Tabla 3 se presentan las reacciones adversas de estos estudios consideradas por los investigadores como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco en más o igual al 1% de los pacientes tratados con FOSAMAX o con placebo.

**Tabla 3: Estudios de tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas**  
**Reacciones adversas consideradas como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco por los investigadores e informadas en más o igual al 1% de los pacientes**

	Estudios Estados Unidos/Multinacional		Fracture Intervention Trial	
	FOSAMAX* % (n=196)	Placebo % (n=397)	FOSAMAX† % (n=3236)	Placebo % (n=3223)
<b>Gastrointestinales</b>				
dolor abdominal	6,6	4,8	1,5	1,5
náuseas	3,6	4,0	1,1	1,5
dispepsia	3,6	3,5	1,1	1,2
constipación	3,1	1,8	0,0	0,2
diarrea	3,1	1,8	0,6	0,3
flatulencias	2,6	0,5	0,2	0,3
regurgitación ácida	2,0	4,3	1,1	0,9
úlceras esofágicas	1,5	0,0	0,1	0,1
vómitos	1,0	1,5	0,2	0,3
disfagia	1,0	0,0	0,1	0,1
distensión abdominal	1,0	0,8	0,0	0,0
gastritis	0,5	1,3	0,6	0,7
<b>Musculoesqueléticas</b>				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	4,1	2,5	0,4	0,3
calambre muscular	0,0	1,0	0,2	0,1
<b>Sistema nervioso/Psiquiátrico</b>				
dolor de cabeza	2,6	1,5	0,2	0,2
mareos	0,0	1,0	0,0	0,1
<b>Sentidos especiales</b>				
alteración del gusto	0,5	1,0	0,1	0,0

\* 10 mg/día por tres años

† 5 mg/día por 2 años y 10 mg/día por 1 ó 2 años adicionales

Se ha producido erupción cutánea y eritema.

**Reacciones adversas gastrointestinales:** Un paciente tratado con FOSAMAX (10 mg/día), que tenía antecedentes de úlcera péptica y gastrectomía y que estaba tomando aspirina concomitante, desarrolló una úlcera anastomótica con hemorragia leve, que se consideró relacionada con el fármaco. Se suspendieron aspirina y FOSAMAX y el paciente se recuperó. En las poblaciones del Estudio 1 y el Estudio 2, entre el 49% y el 54% tenían antecedentes de trastornos gastrointestinales al inicio del estudio y entre el 54% y el 89% usaron medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o aspirina en algún momento durante los estudios. [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]

**Hallazgos de pruebas de laboratorio:** En estudios doble ciego, multicéntricos y controlados, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en el calcio y el fosfato séricos en aproximadamente el 18% y el 10%, respectivamente, de los pacientes que tomaban FOSAMAX versus aproximadamente el 12% y el 3% de los los que tomaban placebo. Sin embargo, las incidencias de disminuciones en el calcio sérico a menos de 8,0 mg/dl (2,0 mM) y el fosfato sérico a menos o igual a 2,0 mg/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**FOSAMAX una vez a la semana**

La seguridad de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración que comparó FOSAMAX 70 mg una vez a la semana y FOSAMAX 10 mg al día. Los perfiles generales de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana y FOSAMAX 10 mg al día fueron similares. Las reacciones

adversas consideradas por los investigadores como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco en más o igual al 1% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento, se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Estudios de tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas**  
**Reacciones adversas consideradas como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco por los investigadores e informadas en más o igual al 1% de los pacientes**

	FOSAMAX 70 mg Una vez a la semana %	FOSAMAX 10 mg/día %
	(n=519)	(n=370)
<i>Gastrointestinales</i>		
dolor abdominal	3,7	3,0
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
flatulencias	0,4	1,6
gastritis	0,2	1,1
úlceras gástricas	0,0	1,1
<i>Musculoesqueléticas</i>		
Dolor musculoesquelético (óseo, muscular, articular)	2,9	3,2
Calambres musculares	0,2	1,1

*Uso concomitante con estrógeno/terapia de reemplazo hormonal*

En dos estudios (de uno y dos años de duración) de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (total: n=853), el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado con FOSAMAX 10 mg una vez al día y estrógeno ± progestina (n=354) fue consistente con la de los tratamientos individuales.

*Osteoporosis en hombres*

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en hombres (un estudio de dos años de FOSAMAX 10 mg/día y un estudio de un año de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana) las tasas de interrupción de la terapia debido a cualquier evento clínico adverso fueron 2,7 % para FOSAMAX 10 mg/día frente a 10,5% para placebo, y 6,4% para FOSAMAX 70 mg una vez a la semana frente a 8,6% para placebo. Las reacciones adversas consideradas por los investigadores como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco en más o igual al 2% de los pacientes tratados con FOSAMAX o con placebo se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5: Estudios de osteoporosis en hombres**  
**Reacciones adversas consideradas como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco por los investigadores e informadas en más o igual al 2% de los pacientes**

	Estudio de dos años		Estudio de un año	
	FOSAMAX 10 mg/día %	Placebo %	FOSAMAX 70 mg Una vez a la semana %	Placebo %
	(n=146)	(n=95)	(n=109)	(n=58)
<i>Gastrointestinales</i>				
regurgitación ácida	4,1	3,2	0,0	0,0
flatulencias	4,1	1,1	0,0	0,0
enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,7	3,2	2,8	0,0
dispepsia	3,4	0,0	2,8	1,7
diarrea	1,4	1,1	2,8	0,0
dolor abdominal	2,1	1,1	0,9	3,4
náuseas	2,1	0,0	0,0	0,0

FOSAMAX PLUS

Cecilia B. Zelada  
 Directora Técnica  
 ORGANON

 **Confidential**  
 Página 17 de 24

María de los Ángeles Gallo  
 Apoderada  
 ORGANON



En un estudio multinacional, doble ciego, de quince semanas de duración, en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas (n=682) y hombres (n=35), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) fue similar al de FOSAMAX una vez por semana 70 mg. En el estudio de extensión, doble ciego, de 24 semanas, en mujeres (n=619) y hombres (n=33), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI) administrado con 2800 UI adicionales de vitamina D<sub>3</sub> fue similar al de FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 UI).

### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de FOSAMAX y FOSAMAX PLUS. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Cuerpo como un todo:* reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria y angioedema. Se han notificado síntomas transitorios de mialgia, malestar general, astenia y, raramente, fiebre con alendronato, típicamente en asociación con el inicio del tratamiento. Ha ocurrido hipocalcemia sintomática, generalmente en asociación con condiciones predisponentes. Edema periférico.

*Gastrointestinales:* esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea. También se han informado úlceras gástricas o duodenales, algunas graves y con complicaciones [ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Se ha notificado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

*Musculoesqueléticas:* dolor óseo, articular y/o muscular, ocasionalmente grave e incapacitante [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]; inflamación de articulaciones; fracturas subtrocantéreas y de la diáfisis femoral de baja energía [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

*Sistema Nervioso:* mareos y vértigo.

*Pulmonares:* exacerbaciones agudas de asma.

*Piel:* erupción (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

*Sentidos especiales:* uveítis, escleritis o epiescleritis. Colesteatoma del conducto auditivo externo (osteonecrosis focal).

### SOBREDOSIFICACION

#### *Alendronato Sódico*

Se observó una letalidad significativa después de dosis orales únicas con alendronato en ratas y ratones hembra a 552 mg/kg (3256 mg/m<sup>2</sup>) y 966 mg/kg (2898 mg/m<sup>2</sup>), respectivamente. En los machos, estos valores fueron ligeramente superiores, 626 y 1280 mg/kg, respectivamente. No hubo letalidad en perros con dosis orales de hasta 200 mg/kg (4000 mg/m<sup>2</sup>).

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

La diálisis no sería beneficiosa.

#### *Colecalciferol*

Se produjo una letalidad significativa en ratones tratados con una única dosis oral alta de calcitriol (4 mg/kg), el metabolito hormonal del colecalciferol.

Existe información limitada sobre las dosis de colecalciferol asociadas con toxicidad aguda, aunque se han administrado dosis únicas intermitentes (anuales o semestrales) de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) de hasta 600.000 UI sin informes de toxicidad. Los signos y síntomas de toxicidad por vitamina D incluyen hipercalcemia, hipercalciuria, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, debilidad y letargo. Los niveles de calcio en suero y orina deben controlarse en pacientes con sospecha de toxicidad por vitamina D. La terapia estándar incluye restricción de calcio dietético, hidratación y glucocorticoides sistémicos en pacientes con hipercalcemia severa.

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 Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

## PRESENTACIONES

FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 UI se presenta en envases conteniendo 2, 4, 6 y 8 comprimidos.

FOSAMAX PLUS 70 mg/5600 UI se presenta en envases conteniendo 2, 4, 6 y 8 comprimidos.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.632

Fabricado por: **Frosst Ibérica S.A.**, Vía Complutense 140, 28805 Alcala de Henares, Madrid – España.

INDUSTRIA ESPAÑOLA

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

**USPI-OG0217A-T-2018r001**

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-59976924 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.27 06:48:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.27 06:48:33 -03:00